

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Die Beeinflussung der
Diäthylnitrosamincarcinogenese
durch lebervergrößernde
Fremdstoffe**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

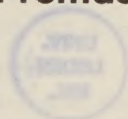
Rainer Friedrich Michel
aus Wuppertal

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

**Die Beeinflussung der
Diäthylnitrosamincarcinogenese
durch lebervergrößernde
Fremdstoffe**



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainer Friedrich Michel
aus Wuppertal

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 6. Februar 1968
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. W. Schmid
Correferent: Prof. Dr. med. W. Kunz

INHALT

I Einleitung

II Methodik

A. Behandlung der Tiere

1. Tiermaterial
2. Tierhaltung
3. Perorale Applikation von Fremdstoffen
 - a) Diäthylnitrosamin
 - b) Phenobarbital
 - c) Na_2HPO_4
 - d) Kombinationen mit Diäthylnitrosamin
4. Inhalationsbehandlung
 - a) Halothan
 - b) Methoxyfluoran
 - c) Kombinationen mit Halothan und Methoxyfluoran

B. Auswertung der Ergebnisse

1. Messungen während des Versuchsverlaufs
2. Tötung, Fixierung und histologische Aufarbeitung
3. Statistische Auswertung

III Versuchsergebnisse

A. Verhalten der einzelnen Gruppen bis zum Versuchsende

1. Unbehandelte Kontrollen
2. Phenobarbital
3. Na_2HPO_4
4. Halothan
5. Methoxyfluoran
6. Diäthylnitrosamin
7. Diäthylnitrosamin + Phenobarbital
8. Diäthylnitrosamin + Phenobarbital + Halothan
9. Diäthylnitrosamin + Na_2HPO_4
10. Diäthylnitrosamin + Halothan
11. Diäthylnitrosamin + Methoxyfluoran
12. Diäthylnitrosamin hoher Konzentration

B. Zwischenbilanz nach 18 Wochen

C. Kurzer Überblick über die Versuchsergebnisse

IV Diskussion

v Zusammenfassung

VI Tabellen

VII Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554409_0034

I. Einleitung.

Von den Fremdstoffen, die im Tierversuch zu einer Lebervergrößerung führen (Conney et al.) ist Phenobarbital besonders wirksam (Conney et al.; Remmer; Fouts und Rogers; Hoops; Kunz, Schaudé, Schmid, Siess; Küllmer).

Bei der Erforschung dieser Leberwirksamkeit fanden Conney und Remmer, daß Phenobarbital die Bildung arzneimittelabbauender - oxydierender und hydrolysierender - Enzyme in den Leberzellen induziert. Parallel dazu verläuft eine mikroskopisch sichtbare Vermehrung der "smooth membranes" des endoplasmatischen Retikulums (Remmer und Merker). Eine Proteinvermehrung findet nach längerer Einwirkung statt. Diese Ergebnisse wurden durch Arbeiten an unserem Institut bestätigt und erweitert (Räker; Bosch; Miehe).

Ebenfalls zu einer Lebervergrößerung führen die Gasnarkotika Halothan (2-brom-2 chloro-, 1,1,1,-trifluoroäthan) und Methoxyfluoran (2,2 dichloro-, 1,1-difluoroäthylmethyläther), jedoch wurde hierbei keine Aktivitätssteigerung arzneimittelabbauender Enzyme gefunden. Die Veränderungen spielen sich hier hauptsächlich in den Mitochondrien ab (Schmimassek, Kunz und Gallwitz).

Der Lebervergrößerung durch diese Pharmaka - Phenobarbital, Halothan und Methoxyfluoran - liegt eine echte Zellhypertrophie zugrunde. Nach den Ergebnissen unseres Instituts (Preis, Schaudé, Siess, Schmid; Diss. Thal) verläuft dabei die Vermehrung von Protein und RNS, später auch von DNS, nahezu parallel. Gleichzeitig finden sich Zeichen eines erhöhten Zellumsatzes der Leber.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob diese drei Pharmaka cocarcinogen wirksam sein können. Schon Küllmer verabreichte gemeinsam mit diesen lebervergrößernden Fremdstoffen das sichere Carcinogen Diäthylnitrosamin. Diese Substanz, seit 1960 durch Hamperl, Schmähl und Preussmann

als Carcinogen bekannt, führt bei Mäusen im Langzeitversuch in fast allen Fällen zu malignen Haemangioendotheliomen der Leber (Schmährl, Thomas, König; Schmährl, Thomas; Thomas, Schmährl). Es fand sich bei Mäusen, wie auch bei anderen Tierarten, eine strenge Abhängigkeit der zur Krebsentstehung nötigen Induktionszeit von der Höhe der aufgenommenen Gesamtdosis. (Druckrey, Schildbach; Schmährl, Preussmann; Druckrey, Steinhoff; Thomas; Schmährl, Thomas).

Eine Cocarcinogenese wurde nach den bis jetzt vorliegenden Arbeiten von Schmährl, Thomas und König für Dimethylaminoazobenzol in Kombination mit DÄNA und von Schmährl, Thomas, Sattler und Scheld für Tetrachlorkohlenstoff in Kombination mit DÄNA gefunden.

In der Arbeit von Küllmer zeichnete sich für die Kombination Phenobarbital mit DÄNA ein vermehrtes Auftreten von Magencarcinomen und eine Verzögerung der Leberkrebsentstehung und für die Kombination Halothan mit DÄNA das Auftreten extrahepatischer und extragastrischer Tumoren ab. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, quantitativ zu untersuchen, ob die lebervergrößernden Fremdstoffe Phenobarbital, Halothan und Methoxyfluoran in Verbindung mit dem sicher carcinogen wirkenden Diäthylnitrosamin die Krebsentstehung beeinflussen und gleichzeitig die Frage zu erhellen, ob die vermehrte Aktivität arzneimittelabbauender Enzyme unter Phenobarbital die Wirkung von Diäthylnitrosamin verändert. Auszuschließen ist, daß das von Küllmer gefundene Auftreten von Magencarcinomen auf einer reinen pH-Wirksamkeit des Phenobarbital (pH = 8,4) beruht.

Es wurde deshalb neben der Wirkung von Diäthylnitrosamin + Halothan, Diäthylnitrosamin + Methoxyfluoran auch Diäthylnitrosamin mit sekundärem Natriumphosphatpuffer (pH = 8,4) untersucht.

II. Methodik.

1.) Tiermaterial.

Die Versuche umfassen 446 männliche Albinomäuse des Reinzuchtstammes NMRI Kisslegg. Bei Versuchsbeginn hatten die Tiere ein Alter von drei Wochen und ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von 20,4 g bis 25,0 g. Alle Tiere waren in gutem Allgemeinzustand und frei von ansteckenden Krankheiten.

2.) Tierhaltung.

Die Versuchsserien wurden in einem Tageslichtstall bei 23° - 24° C Raumtemperatur gehalten. Für jede Versuchsgruppe waren 3 Macrolonkäfige mit je 12 - 14 Tieren besetzt. Futter (Ssniff-Mäusefutter der Firma Plange, Soest) und Wasser, dem bei den entsprechenden Gruppen die Testsubstanzen zugefügt waren, wurden ad libitum gegeben.

Wegen der Anfälligkeit von Albinomäusen gegen Ektromelie und der besonderen Gefährdung im Langzeitversuch wurde bei Versuchsbeginn eine Ektromelie-Schutzimpfung durchgeführt. Nicht durch das Experiment bedingte Spontanodesfälle waren fast ausschließlich auf Todbisse und Streitereien bei bestimmten Substanzgruppen zurückzuführen (siehe auch Seite 10).

3.) Perorale Applikation der Fremdstoffe.

Im Hinblick auf die zu erwartende lange Versuchsdauer wurde von der parenteralen Applikationsform Abstand genommen und neben der Inhalationsbehandlung die perorale Substanzzufuhr im Trinkwasser gewählt. Die wasserlöslichen Substanzen Phenobarbital-Natrium, Diäthylnitrosamin und Na_2HPO_4 , die im Trinkwasser angeboten wurden, waren in ihrer Konzentration so berechnet, daß die gewünschte Tagesdosis in 0,2 ml Trinkmenge/g Körpergewicht enthalten war (0,2 ml/g = normale Flüssigkeitsaufnahme der Kontrolltiere).

Die aufgenommene Trinkmenge wurde jeden Tag gemessen, daraus die aufgenommene Menge des Fremdstoffes bestimmt und auf mg/kg Maus umgerechnet.

Die täglich zugeführte Menge der Substanzen war durch das unbeschränkte Flüssigkeitsangebot nicht konstant, sondern unterlag den Trinkgewohnheiten der Tiere. Andererseits standen die Tiere - wiederum in Abhängigkeit von ihren Trinkgewohnheiten - unter der Dauerwirkung der Fremdstoffe.

Die Trinklösungen wurden täglich frisch aus höher konzentrierten Stammlösungen hergestellt. Die Reinsubstanzen und Stammlösungen wurden im Kühlraum bei Temperaturen um 5°C aufbewahrt und während des Versuchsverlaufs mehrmals der Siedepunkt des DÄNA kontrolliert. Die Substanz erwies sich als haltbar.

a) Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA):

Zu Beginn des Versuchs wurde den Tieren DÄNA in einer Konzentration von 0,005%, entsprechend 10 mg/kg Körpergewicht angeboten. Da jedoch die anfängliche Aufnahme von 9 - 10 mg/kg auf durchschnittlich 7 - 8 mg/kg sank, wurde die Konzentration in der 5. Versuchswoche bei allen mit DÄNA behandelten Tieren auf 0,007%, entsprechend ca. 14 mg/kg Körpergewicht, erhöht. Nach der so erzwungenen Steigerung der Dosis reduzierten die Tiere ihre Trinkmenge erneut und während des ganzen Versuchsverlaufs zunehmend, so daß die effektive Dosis allmählich sank und in der Endphase durch auffallend niedrige Werte charakterisiert war.

b) Behandlung mit Phenobarbital:

Angeboten wurden zunächst 200 mg/kg Körpergewicht in 0,1%iger Lösung, und, da auch hier nicht die gewünschte Menge aufgenommen wurde, auf 0,12% (240 mg/kg Körpergewicht) erhöht.

c) Behandlung mit Na_2HPO_4 :

Angeboten wurden während des ganzen Versuchsverlaufs 0,2% Na_2HPO_4 , entsprechend 400 mg/kg Körpergewicht. Diese Dosis wurde von den Tieren weitgehend akzeptiert.

d) Kombinationen mit Diäthylnitrosamin (DÄNA):

Für die Behandlung mit DÄNA + Phenobarbital waren die Konzentrationen der Substanzen dieselben wie bei den reinen Phenobarbital - bzw. DÄNA - Gruppen.

Für die

Behandlung mit DÄNA + Na_2HPO_4

gilt ebenfalls das für die reinen DÄNA - bzw. Na_2HPO_4 - Gruppen Gesagte.

4.) Behandlung durch Inhalation.

Die Narkosegase wurden durch zwei Einströmöffnungen in einen Kunststoffkasten von 55 l Inhalt geleitet, dessen Deckel mit einem Glasfenster zur Beobachtung der Tiere und mit einer fest aufliegenden Gummidichtung versehen war.

Die Ableitung von Ausatmungs- und Überschussgas erfolgte durch zwei seitliche Ausströmleitungen. Der Kasten war durch Kunststofftrennwände in 10 Einzelboxen mit einer Aufnahmekapazität von insgesamt 60 - 70 Tieren unterteilt. Als Unterlage diente ein Drahtnetz, durch das die Exkremente auf den Kastengrund fallen konnten.

Ein ungehinderter Gasaustausch war nach allen Seiten hin möglich. Um eine lokale CO_2 -Anhäufung zu vermeiden, hing in jedem Abteil ein Körbchen mit Atemkalk.

Der Narkosekasten befand sich in einem Durchlauf-Wasserbad von 12-15°C Temperatur, um der Gefahr einer Wärmestauung, besonders während des Excitationsstadiums, zu begegnen.

a) Behandlung mit Halothan.

Ein geeichter Verdampfer ("Vapor" der Fa. Dräger) erlaubte eine genaue Einhaltung der Konzentration des Sauerstoff-Halothan-Gemisches in Abhängigkeit von der Temperatur im Verdampfer. Der Sauerstoff-Flow zum Verdampfer betrug 3,2 l/min. Alle mit Halothan behandelten Tiere inhalierten täglich (außer Sonntag) 1 Stunde lang 0,7 % Halothan (50 % Seitenlagenkonzentration).

b) Behandlung mit Methoxyfluoran:

Zur Erzeugung einer konstanten Narkosegaskonzentration diente ein für diese Substanz ungeeichter Ätherverdampfer (Fa. Bosco, Amsterdam). Die Tiere inhalierten täglich (außer sonntags) eine Konzentration von 0,4 % Methoxyfluoran, die ebenfalls einer 50%igen Seitenlage entsprechen.

c) Kombinationen mit Halothan.

Für die

Behandlung mit DÄNA + Halothan

und die

Behandlung mit DÄNA + Phenobarbital + Halothan

gilt das für die reinen DÄNA- bzw. Halothan- bzw. Phenobarbital-Gruppen Gesagte.

5.) Messungen während des Versuchsverlaufs.

Das Körpergewicht wurde täglich käfigweise bestimmt. Einmal monatlich erfolgte Einzelwiegung zur Berechnung der Streuung. Zur Ermittlung der täglich aufgenommenen Substanzmenge wurde die täglich eingewogene Flüssigkeitsmenge nach 24 Stunden zurückgewogen und aus Flüssigkeitsdifferenz, Konzentration und Körpergewicht die aufgenommene Substanzmenge pro kg Körpergewicht berechnet.

Entsprechend, jedoch in 7-tägigem Abstand, wurde mit der Futtermenge verfahren.

6.) Tötung, Fixierung und histologische Aufarbeitung.

Um den Stand der Organveränderungen während des Versuches festzuhalten, wurden nach 18 Wochen erstmalig aus jeder Versuchsgruppe 5 Tiere mit H^3 -Thymidin zur Gewinnung von Autoradiogrammen markiert und nach der üblichen Verfügbarkeitszeit von 40 Minuten durch Scherenschlag dekapitiert und entblutet, Leber, Niere, Milz, Lunge, Magen, Peritoneum und Haut entnommen und in einem Gemisch von 0,5 % Trichloressigsäure und 6 % Formalin unter Zusatz von 0,5 mg/ml inaktivem Thymidin fixiert. Die Leber wurde in unfixiertem Zustand nach Entfernung von Zwerchfell und großen Gefäßen gewogen und das relative Lebergewicht (mg Lebergewicht/g Körpergewicht) errechnet. Die weitere histologische Aufarbeitung der Organe (Wässerung, Einbettung über die aufsteigende Alkoholreihe, Methylbenzoat - Benzol in Paraffin), sowie die histologische Bestätigung der makroskopischen Befunde erfolgte durch Dozent Dr. Thomas, Pathologisches Institut der Universität Bonn und mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ein kleiner, in 10 %igem Formalin fixierter Leberlappen diente der Herstellung von Gefrierschnitten zur Fettfärbung mit Scharlachrot. Die autoradiographischen Auswertungen sind in gesonderten Arbeiten (Staudt, Eicher) wiedergegeben.

7.) Statistische Auswertung.

Die errechneten Mittelwerte entsprechen dem arithmetischen Mittel. Die Streuung der Mittelwerte wurde bei großen Kollektiven nach der Formel

$$s_m = \sqrt{\frac{s(\bar{x} - x_i)^2}{n(n-1)}}$$

berechnet.

Die Signifikanz zweier Vergleichsgruppen ist nach der t-Verteilung von Student geprüft und die Wahrscheinlichkeit p nach den jeweiligen Freiheitsgraden aus den Geigy-Tabellen abgelesen.

Zur Signifikanzbestimmung kleiner Kollektive wurde die gemeinsame Streuung zweier Vergleichsgruppen nach den Geigy-Tabellen berechnet. Ein p $\leq 0,02$ (98 % Wahrscheinlichkeit) galt als statistisch gesichert.

Zur Prüfung der Signifikanz bei der Tumorverteilung wurde die χ^2 -Methode (Pearson) herangezogen.

Der Verlauf der DÄNA-Phenobarbital-Dosis ist vom Institut für Medizinische Statistik der Universität Marburg (Prof. Dr. Ihm) mit Hilfe eines Regressionspolynoms 4. Grades ermittelt.

III. Versuchsergebnisse.

Das Kriterium für die Wirksamkeit der Behandlung war die Versuchszeit bis zum Tod der Tiere, die bis dahin aufgenommene Gesamtdosis und der makroskopische und mikroskopische Befund. Daneben wurden allgemeines Verhalten, Körpergewichtsverlauf und Tagestrinkmenge, bzw. -dosis beurteilt, sowie das absolute und relative Lebergewicht nach Tötung in der 18. und 30. Woche, bzw. nach dem Spontanod ermittelt. Die an Bißwunden zu Tode gekommenen Tiere sind in der Auswertung nicht berücksichtigt; in diesen Fällen ist ein entsprechend niedrigeres Ausgangskollektiv zugrunde gelegt.

A) Verhalten der einzelnen Gruppen bis zum Versuchsende.

1.) Unbehandelte Kontrolltiere.

Alle 40 Tiere waren bis zum Versuchsende in gutem Allgemeinzustand.

3 Tiere starben infolge heftiger Beißereien. Auch bei den übrigen Mäusen war die Haut mit Bißwunden und -narben übersät.

Die täglich aufgenommene Wassermenge stieg bis zum Ende des Wachstums auf 0,2 ml/kg Körpergewicht an (Tab. 1 u. Abb. 1), um dann gleichmäßig auf dieser Höhe zu bleiben.

Das Körpergewicht erhöhte sich von 20,7 g zu Versuchsbeginn auf 43,7 g in der 18. Woche und änderte sich danach nur noch geringfügig.

Bei der Tötung am Versuchsende nach 30 Wochen war an den inneren Organen makroskopisch und histologisch kein pathologischer Befund zu erheben.

Das Lebergewicht lag mit 2 152 mg absolut und 52,7 mg/g relativ in dem für den verwandten Mäusestamm üblichen Kontrollbereich (Tab. 3, Abb. 19).

**Verhalten des Körpergewichts
im Verlauf des chronischen Versuchs**

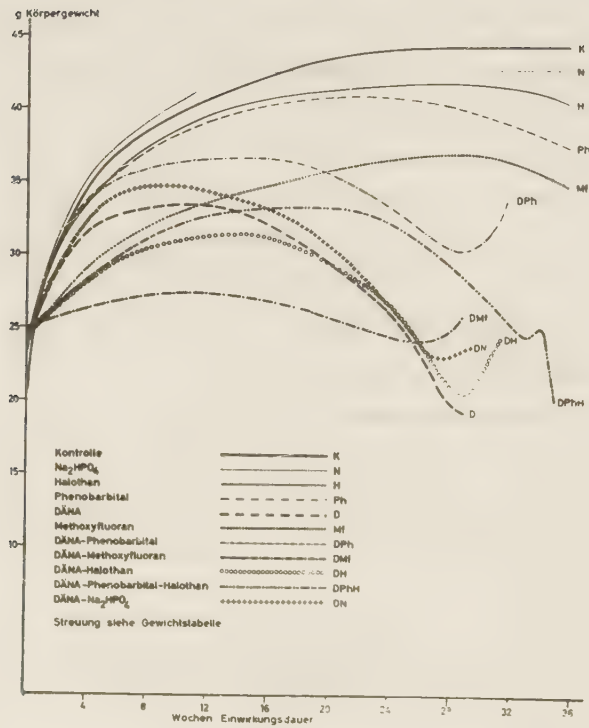


Abbildung 1

2.) Chronische Einwirkung von Phenobarbital.

Das Allgemeinbefinden unterschied sich nicht von dem der Kontrollen. Das Verhalten dieser Tiere war durch große Aggressivität gekennzeichnet, so daß infolge Beißereien in den ersten 16 Wochen 6 Tiere verloren gingen.

Die Menge der aufgenommenen Trinkflüssigkeit, bzw. Phenobarbitaldosis (Tab. 2, Abb. 2) war erheblichen täglichen Schwankungen von oft 20-30 mg/kg Körpergewicht unterworfen. Die Tiere tranken kontinuierlich bis zum Einsetzen der narkotischen Wirkung, torkelten durch den Käfig und fielen dann in einen tiefen Schlaf. Die narkotische Wirkung wurde jedoch im Laufe der Zeit immer geringer, so daß sich die Tiere, abgesehen von der oben erwähnten Gereiztheit, in ihrem Verhalten kaum mehr von den Kontrollen unterschieden.

Das Körpergewicht (Tab. 1, Abb. 1) blieb leicht hinter dem der Kontrolltiere zurück, fiel gegen Versuchsende geringgradig ab, war aber zu keiner Zeit signifikant niedriger als das der Kontrollen.

Die Leber der Tiere war glatt und von normalroter Farbe, jedoch mit einem absoluten Gewicht von 3 596 mg und einem Relativwert von 82,0 mg/g stark und signifikant vergrößert (Tab. 3, Abb. 19).

Der Vormagen zeigte eine Vergrößerung des Epithelbelages. Die übrigen Organe wiesen keine Abnormitäten auf.

Histologisch war in allen Lebern eine zentrale Zellhypertrophie mit Kernpolymorphie, z. T. mit Hyperchromasie bemerkenswert.

Alle Tiere hatten eine Hyperkeratose des Vormagens. Die anderen Organe waren ohne krankhaften histologischen Befund (Tab. 4, Abb. 16a).

Diagnose: Leichter toxischer Leberschaden, Hyperkeratose des Vormagens. Keine Tumoren.

3.) Chronische Einwirkung von Na_2HPO_4 .

Auch diese Serie unterschied sich in ihrem Verhalten und Allgemeinbefinden nicht von der Kontrollgruppe. Lediglich die Trinkmenge (Tab. 2, Abb. 10) und die Urinausscheidung, letztere an der durchfeuchteten Streu abschätzbar, waren größer als bei den Kontrollen. Auch das Körpergewicht lag anfangs höher, verlief aber nach 16 Wochen mit den Vergleichstieren parallel (Abb. 1, Tab. 1).

Makroskopisch und histologisch waren die inneren Organe ohne krankhaften Befund.

Die Lebergewichte verhielten sich kontrollgleich (Tab. 3, Abb. 19).

4.) Chronische Einwirkung von Halothan.

Die tägliche Narkose wurde gut toleriert. Zu deren Beginn und Ende durchliefen die Tiere ein kurzes Excitationsstadium; nach Abschalten des Narkosegases waren sie sofort wieder wach. An die Excitation schloß sich eine Periode erhöhter Sauf- und Freßlust an, die von einem etwa einstündigen Nachschlaf gefolgt war.

Bis zum Versuchsende waren die Tiere in einem guten Allgemeinzustand; das Körpergewicht lag wenig und zu keiner Zeit signifikant unterhalb des Kontrollgewichtes (Tab. 1, Abb. 1). Auch die Trinkmenge entsprach der normaler, gesunder Mäuse (Tab. 2, Abb. 10). Nur zwei Tiere (von insgesamt 40) starben vor Versuchsende; 1 Tier an Lungenödem, ein zweites an diffusen Leberparenchymnekrosen. An den inneren Organen der übrigen, programmgemäß getöteten Tiere war makroskopisch kein pathologischer Befund zu erheben, lediglich die Nieren erschienen vergrößert.

Das Lebergewicht war mit 3 006 mg absolut und 70,3 mg/g relativ gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht (Tab. 3, Abb. 19).

Histologisch wurde bei den beiden Spontan Todesfällen die Diagnose Leberparenchymnekrosen und Lungenödem bestätigt; bei den übrigen bestand außer einer deutlichen Hypertrophie der zentralen Leberzellen mit leichter Verfettung kein krankhafter Organbefund (Tab. 4).

Diagnose: Leberzellhypertrophie und Verfettung im Sinne einer mäßigen toxischen Schädigung. Lungenödem und Leberparenchymnekrosen bei 2 Spontanodesfällen.

5.) Chronische Einwirkung von Methoxyfluoran.

Im Laufe des Versuches wurde die tägliche Narkose im Gegensatz zur Halothangruppe immer schlechter vertragen. Das Excitationsstadium zu Beginn und Ende jeder Narkose war von Anfang an ungewöhnlich stark und hielt 15 - 30 Minuten lang an. Die Zeit vom Abschalten des Narkosegases bis zum Einsetzen der Excitation steigerte sich von etwa 2 Minuten zu Beginn auf 30 Minuten und länger gegen Ende des Versuches. Während dieser Zeit bestand auch eine erhebliche Atemdepression.

Das Körpergewicht lag schon 4 Wochen nach Versuchsbeginn signifikant niedriger als das der Kontrollen. Der Gewichtszuwachs während des Wachstums erfuhr nur eine mäßige Steigerung von 24,2 g auf 37,5 g bei Versuchsende (Tab. 1, Abb. 1).

Die Trinkmenge war nur wenig geringer als die der Kontrolltiere (Tab. 2, Abb. 15).

Von den insgesamt 40 Tieren starben 7 spontan in der Versuchsmittle an Lungenatelektasen (1), Pneumonien (2), Lungenödem (1) und Leberparenchymschäden (3). Alle Tiere, auch die routinemäßig getöteten, hatten große Nieren.

Das Lebergewicht betrug 2 558 mg absolut und 71,3 mg/g relativ und war gegenüber der Kontrolle statistisch gesichert erhöht (Tab. 3, Abb. 19).

Histologisch zeigte die Leber in allen Fällen die zentrale Zellhypertrophie wie bei Halothan mit zentral beginnender, großtropfiger Verfettung, kleinste Parenchymnekrosen und eine feinseptale Fibrose (Tab. 4).

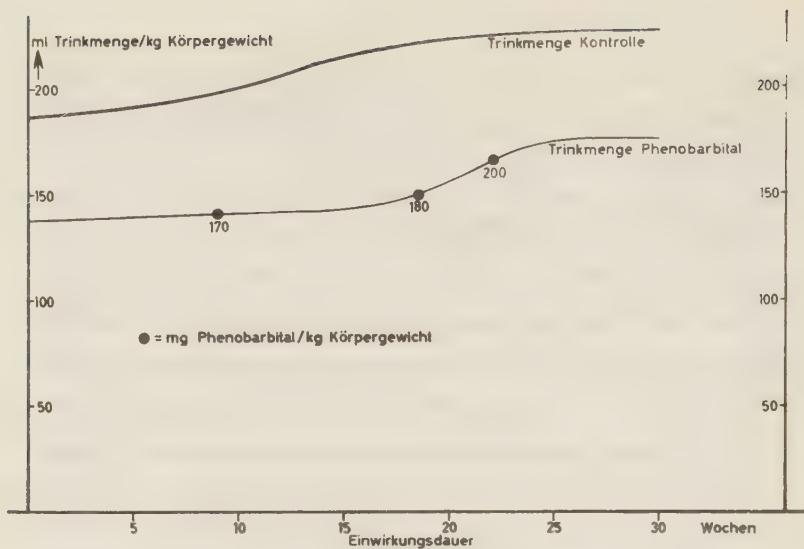


Abbildung 2
Flüssigkeitsaufnahme von Kontrolle und Phenobarbital-Gruppe
während des Versuchsverlaufs

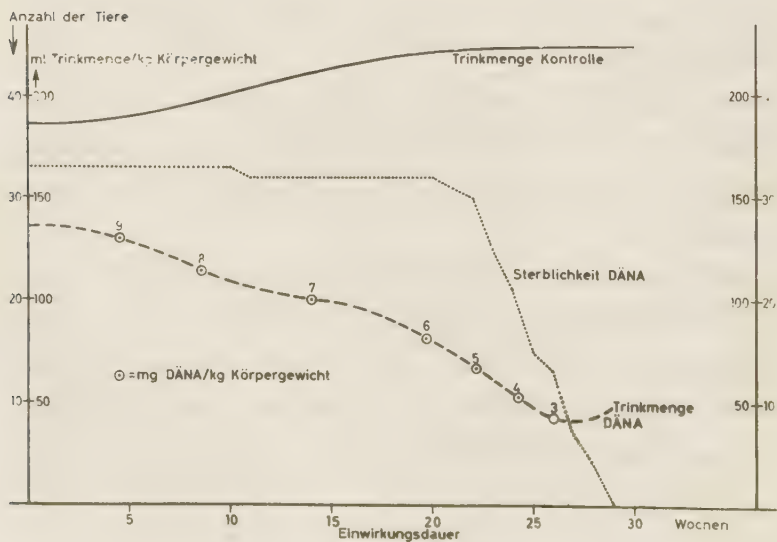


Abbildung 3
Dosisverlauf und Sterblichkeit bei Diäthylnitrosamin

Bei den bis zum Versuchsende lebenden Tieren waren alle übrigen Organe - auch die Nieren - ohne krankhaften Befund. Die spontan zu Tode gekommenen Tiere wiesen zum größten Teil Lungenveränderungen in Form von hämorrhagischen Pneumonien, Atelektasen und Lungenödem auf.

Diagnose: Schwerer toxischer Leberschaden; bei einem Teil der Fälle Pneumonien, Lungenatelektasen und -ödem. Keine Tumoren.

6.) Chronische Einwirkung von Diäthylnitrosamin (DÄNA).

Schon in den ersten Wochen nach Versuchsbeginn war eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit verminderter Motilität festzustellen. Das Körpergewicht blieb bereits in den ersten 4 Wochen hinter dem der Kontrollen zurück und stieg nur noch flach an. Die Gewichts Differenz war ab der 8. Woche hochsignifikant (Tab. 1, Abb. 1). Die tägliche Trinkmenge, bzw. DÄNA-Dosis sank sehr schnell auf die Hälfte der Flüssigkeitsaufnahme normaler Tiere, was wohl zum Teil auf den unangenehmen Geschmack des enthaltenen DÄNA zurückzuführen war. Auch durch Zucker-, Kochsalz- oder Maggizusatz konnte keine Steigerung der Trinkmenge erzielt werden. In der 18. Versuchswoche - etwa 2 Wochen vor dem ersten Tumortodesfall - zeigt die Dosiskurve (Tab. 2, Abb. 3) den steilsten Abfall auf ein Fünftel der Trinkmenge der Kontrollen. In dieser Zeit starb eine Maus interkurrent an Pneumonie. Die tumorbedingte Sterblichkeit begann in der 20. und 21. Woche mit je einem Tier. Ab der 22. Woche entspricht der steile Kurvenabfall (Abb. 3, 9) der raschen Folge der Todesfälle und in der 29. Woche war durch den letzten Spontan Tod bereits das Versuchsende erreicht.

In Anbetracht der langen Versuchsdauer lag also das Absterben in einer relativ kurzen Zeitspanne. Die mittlere Zeit vom Versuchsbeginn bis zum Tumortod betrug 178 Tage ($\delta'_m = \pm 2,1$).

Da die Trinkgewohnheiten der 3 Einzelkollektive und damit die Tagesdosen DÄNA Unterschiede aufwiesen (maximal 1 mg/kg), war die Zeit bis zum Tumortod bei den 3 Kollektiven entsprechend verlängert oder ver-

kürzt. Der Sterblichkeitsbereich wird jedoch eingengt, wenn man die tumorbedingte prozentuale Sterblichkeit in Abhängigkeit von der aufgenommenen Gesamtdosis DÄNA betrachtet (Abb. 8). Die Tiere starben in einem engen Dosisbereich mit sehr geringer Streuung. (Dies gilt auch für alle folgenden Versuchsgruppen.) Die mittlere Gesamtdosis betrug 1 240 mg/kg DÄNA ($\delta_m = \pm 16,7$; die mittlere Tagesdosis 7,0 mg/kg). Bis auf eine interkurrent gestorbene Maus hatten alle Tiere benigne und - vorwiegend - maligne Tumoren. Die Tumorausbeute betrug demzufolge 97,1 %. 88,2 % der Tiere hatten maligne Tumoren. Das absolute Lebergewicht lag bei 1 680 mg. Da beim Spontanod die Leber nicht ausgeblutet ist, wird durch den Relativwert (81,5 mg/g) eine un reale Lebervergrößerung vorgetäuscht. Im Stadium des Tumorbefalls kann jedoch dem Lebergewicht sowieso nur noch eine untergeordnete Bedeutung zugemessen werden (Tab. 3, Abb. 19).

Histologie.

Maligne Tumoren: (Tab. 5,6, Abb. 12). In der Leber bei 28 Tieren maligne Lebertumoren, davon 26 nur Haemangioendotheliome, 1 Leberzellcarcinom und 1 Tier mit beiden Tumorformen.

Bei 9 Tieren verhornende Plattenepithelcarcinome im Vormagen, bei 2 Adenocarcinome des Drüsenmagens.

9 Tiere mit Plattenepithelcarcinomen der Lunge, 7 mit Plattenepithelmetaplasien und Cholesteatomen (Krebsvorstufen),

2 Tiere von den Speicheldrüsen ausgehende Plattenepithelcarcinome.

Benigne Tumoren: (Tab. 5,6, Abb. 13)

Insgesamt 14 Tiere mit Hepatomen, Regeneratknoten und Gallengangsadenomen, davon 12 vergesellschaftet mit malignen Lebertumoren.

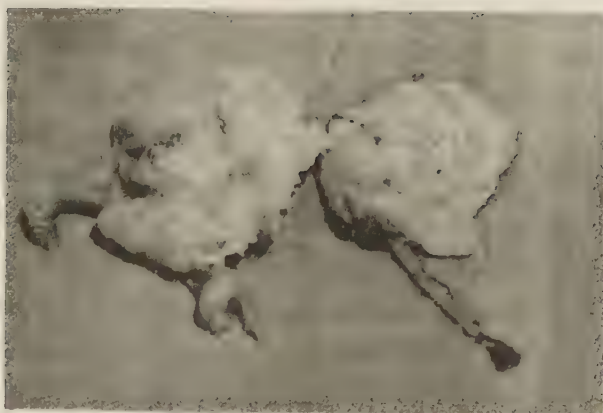


Abbildung 4
Hyperkeratose des Vormagens nach Behandlung mit DÄNA.

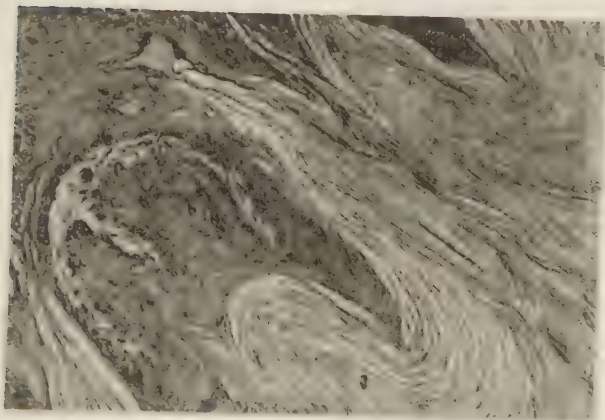


Abbildung 5
Hyperkeratose des Vormagens nach Behandlung mit DÄNA.
H.-E. - Färbung. Vergrößerung 1 : 150

6 Fälle mit als Carcinomvorstufen geltenden Papillomen des Vormagens.

5 Tiere mit Plattenepithelmetaplasien und 2 mit Lungendenomen.

Andere histologische Veränderungen:

Mit Ausnahme von 2 Tieren zeigte sich in allen untersuchten Lebern eine beginnende oder voll ausgebildete Cirrhose (Pseudogallengangswucherungen, Regeneratknoten, Fibrose). Bei der Mehrzahl waren kleine Parenchymnekrosen zu erkennen. Alle Tiere dieser Gruppe hatten außerdem eine Hyperkeratose des Vormagens (Abb. 4,5). Viermal bestanden Bronchitiden, Pneumonien und Bronchiektasien (Tab. 5).

Diagnose: Vorwiegend Haemangioendotheliome der Leber, in 2 Fällen Leberzellcarcinome. Schwere toxische Leberschädigung (Cirrhose). Plattenepithelcarcinome des Magens und Plattenepithelcarcinome der Lunge.

7.) Chronische Einwirkung von Diäthylnitrosamin und Phenobarbital.

Im allgemeinen Verhalten unterschieden sich die Tiere kaum von der mit reinem Phenobarbital behandelten Gruppe. Auch hier fiel anfangs der ataktische Gang und das Schlafbedürfnis der Phenobarbitaltiere auf. Die narkotische Wirkung klang jedoch schon innerhalb der ersten Wochen ab. Und auch hier kam es zu mannigfachen Streitereien mit tödlichem Ausgang, so daß von 40 Mäusen nur 31 zur Auswertung kamen. Das Körpergewicht war zwar niedriger, als das der unbehandelten Kontrollen und das der mit reinem Phenobarbital behandelten Gruppe, ab der 20. Woche aber doch signifikant höher, als das der mit reinem DÄNA behandelten Tiere (Abb. 1, Tab. 1).

Die Trinkmenge entsprach nur der Hälfte der Kontrolltiere, (Tab. 2, Abb. 6). Die tägliche DÄNA-Dosis betrug durchschnittlich 7,2 mg/kg Körpergewicht, die Phenobarbitaldosis 123 mg/kg.

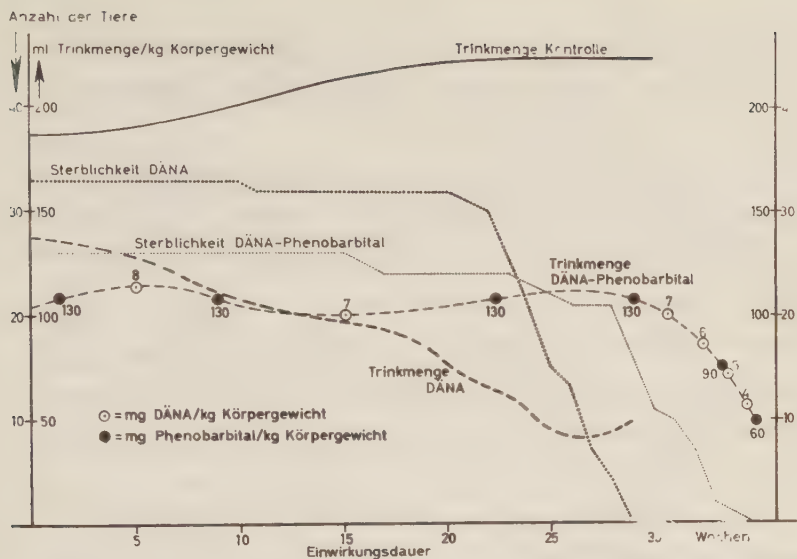


Abbildung 6
Vergleich von Dosisverlauf und Sterblichkeit zwischen DÄNA
und DÄNA + Phenobarbital.

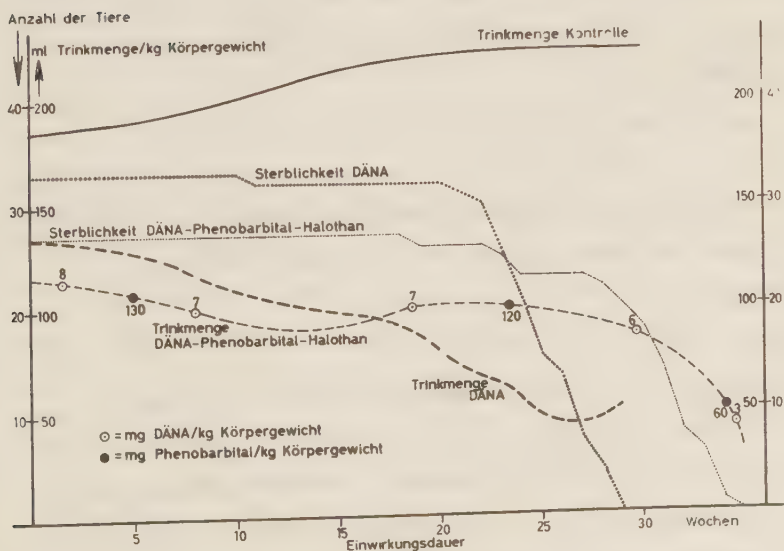


Abbildung 7
Vergleich von Dosisverlauf und Sterblichkeit zwischen DÄNA
und DÄNA + Phenobarbital + Halothan

Bis zur 28. Versuchswoche gab es nur 4 tumorbedingte Todesfälle, ab der 29. Woche nahm die Sterblichkeit rasch zu und das Versuchsende war in der 35. Woche erreicht (Abb. 6, 9).

Auch hier lagen die Todesfälle, gemessen an der Versuchsdauer, in einer sehr kurzen Zeitspanne. Die mittlere Tumorsterblichkeit lag bei 206 Tagen ($\sigma'_m = \pm 5,1$) und ist damit um 15,7 % signifikant ($t = 4,68$, $t < 0,001$) länger als bei reinem DÄNA. Noch deutlicher wird der Unterschied zur DÄNA-Gruppe, wenn man die tumorbedingte Sterblichkeit zur aufgenommenen Gesamtdosis DÄNA in Beziehung setzt. Dabei benötigen die DÄNA-Phenobarbital-Tiere bis zum tumorbedingten Tode eine mit 1486 mg/kg DÄNA um 20 % höhere Gesamtdosis, als die reinen DÄNA-Mäuse (Tab. 7, Abb. 6). Auch diese Differenz ist hoch signifikant ($t = < 0,001$).

Abgesehen von einem interkurrent ohne erkennbare Ursache eingegangenen Tier starben alle Mäuse dieser Serie an Tumoren. Bei einem Einzeltier waren nur gutartige Tumoren zu finden, wobei zu bedenken ist, daß ein 5/-dicker Leberschnitt das Vorhandensein maligner Veränderungen in anderen Leberbezirken nicht ausschließen kann. Die Ausbeute an malignen Tumoren ist also mit praktisch 100% in derselben Größenordnung wie bei reinem DÄNA.

Makroskopisch fiel an den Lebern der Tiere die spiegelnd glatte Oberfläche auf. Die Organe waren groß und in einzelnen Fällen von Carcinomknoten oder Blutcysten durchsetzt. Das absolute Gewicht der nicht ausgebluteten Leber betrug 2 666 mg, das relative 95,5 mg/g (Tab. 3, Abb. 19).

Histologie: (Tab. 6, 7).

Maligne Tumoren: 18 Fälle mit Haemangioendotheliomen der Leber, 2 davon mit Leberzellcarcinom vergesellschaftet. 19 Tiere mit malignen Magentumoren, davon 18 mit verhornendem Plattenepithelcarcinom des Vormagens, in einem Fall mit entdifferenziertem Sarkom, in einem anderen mit Adeno-Carcinom des Drüsenmagens vergesellschaftet.

Verglichen mit der reinen DÄNA-Gruppe traten in der Leber weniger und im Magen wesentlich mehr Malignome auf. Beide unterschieden sich signifikant.

An der Lunge und an den sonstigen Organen traten im Gegensatz zum DÄNA keine malignen Tumoren auf. Auch dieser Unterschied ist signifikant (χ^2 -methode).

Benigne Tumoren:

In der Leber 5 Hepatome (und 1 Gallengangsadenom),

Magen: 5 mal ein Papillom.

Lunge: 1 Adenom und 1 Bronchuspapillom.

Andere histologische Veränderungen:

Wie beim reinen Phenobarbital ist die Leber hier durch starke Zellhypertrophie im Läppchenzentrum und Kernpolymorphie, z. T. mit Hyperchromasie, gekennzeichnet. Eine Lebercirrhose war nur in einem Einzelfall zu finden. Beginnende Cirrhosen mit Gallengangswucherungen mäßigen Grades waren jedoch in 7 Fällen zu verzeichnen und bei zwei weiteren Tieren kleine Parenchymnekrosen.

Bei allen Tieren war die Hyperkeratose des Vormagens ausgebildet.

3 Tiere hatten entzündliche Infiltrate in der Lunge.

Diagnose:

In den meisten Fällen keine Cirrhose. Es überwiegen die malignen Magentumoren (meist Plattenepithelcarcinome) über die malignen Lebertumoreen (vorwiegend Haemangioendotheliome). An der Lunge und an den anderen Organen keine malignen Tumoren (Tab. 6 und 7).

Prozentuale Tumerverteilung in Abhängigkeit von der Gesamtdosis.

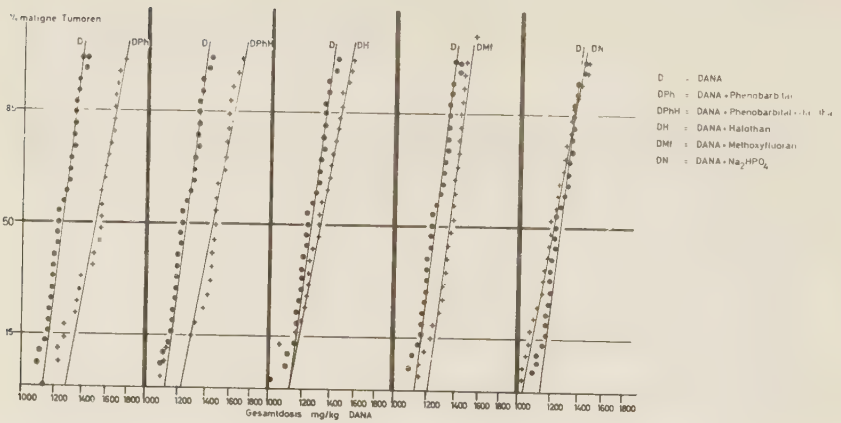


Abbildung 8
Die Ordinate ist linear, die Abszisse in 5 Abschnitten jeweils logarithmisch geteilt. Die Geraden zeigen die enge Abhängigkeit der Tumortodesfälle von der Gesamtdosis DANA.

Tumorfrequenz

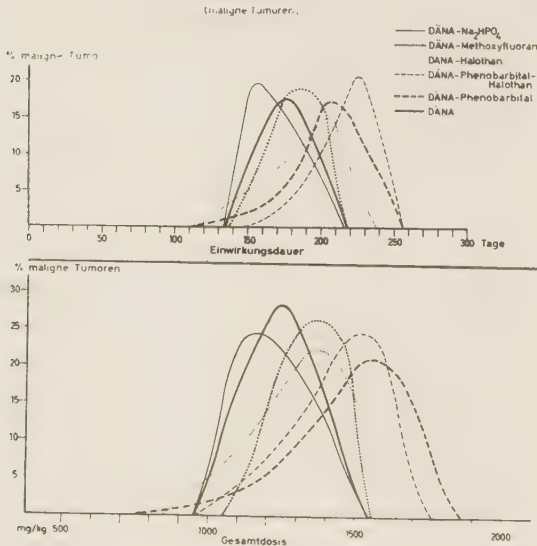


Abbildung 9

Bei der prozentualen Häufigkeitsverteilung der malignen Tumoren in Abhängigkeit von Einwirkungsdauer und Gesamtdosis entsprechen die Gipfel etwa der mittleren Tumorbsterbezeit und der mittleren Gesamtdosis.

8.) Chronische Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA)

+ Phenobarbital + Halothan.

Für das allgemeine Verhalten dieser Tiere gilt das für die Phenobarbital- und DÄNA-Phenobarbital-Gruppe Gesagte. Die tägliche Narkose wurde gut toleriert, lediglich das Aufwachen dauerte jeweils einige Minuten länger als bei reinem Halothan.

Durch Beißereien (Phenobarbital !) gingen 10 Tiere verloren, so daß nur 30 Fälle zur Auswertung kamen.

Das Körpergewicht der Tiere war während des ganzen Versuchs niedriger als das der DÄNA-Phenobarbital-Gruppe, zu Versuchsbeginn auch niedriger als das der reinen DÄNA-Gruppe, erreichte und überschritt aber das Gewicht letzterer in der 13. Woche und lag ab der 24. Versuchswoche signifikant höher (Tab. 1 und Abb. 1).

Die Trinkmenge erreichte nur die Hälfte der unbehandelten Kontrollen, die damit aufgenommene Dosis an Diäthylnitrosamin betrug durchschnittlich 6,8 mg/kg, die tägliche Phenobarbitaldosis 116 mg/kg Körpergewicht (Abb. 7, Tab. 2).

Ein Tier starb in der 18. Woche an Lungenatelektasen; tumorbedingte Todesfälle traten vereinzelt (3) von der 22. bis 26. Versuchswoche auf, ab der 27. Woche starben die Mäuse kurz hintereinander, so daß nach 36 Wochen keines der Tiere mehr lebte (Abb. 7, 9).

Die mittlere Sterblichkeit betrug 212 Tage ($\bar{x}_m = \pm 4,95$), sie war damit um 19,1 % länger als bei nur mit DÄNA behandelten Tieren. Die zum Tumortode führende Gesamtdosis an DÄNA betrug 1447 mg/kg, sie war damit um 16,7 % höher als bei der reinen DÄNA-Gruppe. Beide Differenzen sind hoch signifikant ($t < 0,001$) (Abb. 8).

Wie bei den nur mit DÄNA + Phenobarbital behandelten Tieren fiel hier makroskopisch die große, glatte Leber auf, die in einzelnen Fällen von Tumorknoten oder Blutzysten durchsetzt war. Das Lebergewicht betrug absolut 3 312 mg, relativ 113,1 mg/g (Tab. 3, Abb. 19).

Die gesamte Tumorausbeute belief sich auf 100 %, die Ausbeute an malignen Tumoren auf 96 %.

Histologie:

Maligne Tumoren (Abb. 8, 9, Tab. 6 und 8):

Leber: Insgesamt 20 Fälle mit malignen Lebertumoren, überwiegend Haemangioendotheliome (19). Leberzellcarcinome nur bei 3 Tieren, zwei davon vergesellschaftet mit einem Haemangioendotheliom.

Magen: Wie bei der Behandlung mit DÄNA-Phenobarbital viele verhornende Plattenepithelcarcinome des Vormagens (15). Der Unterschied gegenüber der DÄNA-Gruppe war zwar deutlich, jedoch hier nicht signifikant.

Lunge: In der Lunge fanden sich auch bei dieser Gruppe keine malignen Tumoren. Der Unterschied gegenüber DÄNA ist statistisch gesichert.

Auch an anderen Organen traten weder gut- noch bösartige Tumoren auf.

Benigne Tumoren: (Tab. 6, 8)

Leber: Hepatome in 5 Fällen

Magen: 8 mal Papillome

Lunge: Bei 2 Tieren Adenome.

Andere histologische Veränderungen:

In der Leber zentral sehr große Zellen mit Kernpolymorphie und zum Teil Hyperchromasie (Phenobarbital !).

Eine voll ausgebildete Cirrhose war nie vorhanden, in manchen Fällen nur leichte Pseudogallengangswucherungen.

Im Gegensatz zu den Befunden nach 18 Wochen war hier keine Verfettung der Leber mehr festzustellen. Bei allen Tieren war eine Hyperkeratose des Vormagens vorhanden.

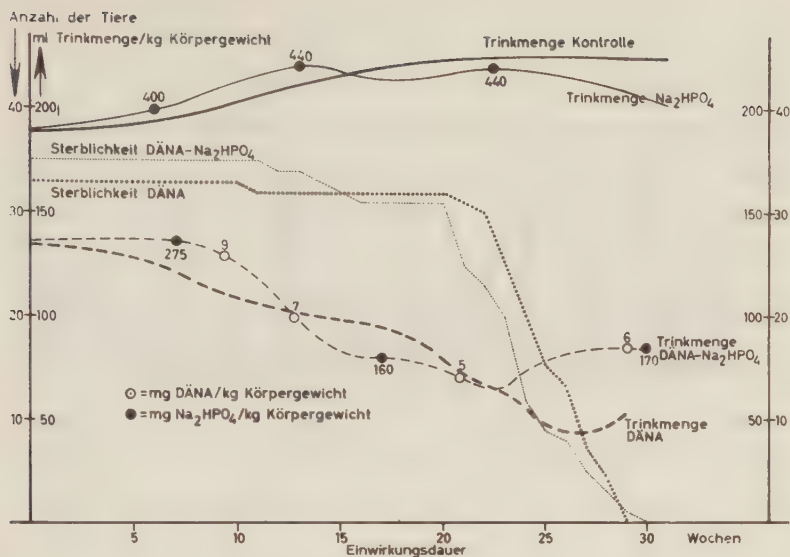


Abbildung 10
Vergleich von Dosisverlauf und Sterblichkeit zwischen
DÄNA und DÄNA+Na₂HPO₄

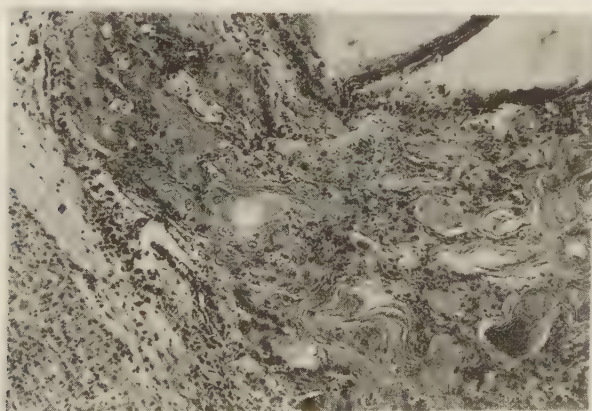


Abbildung 11
Cholesteatom und verhornendes Plattenepithelcarcinom der
Lunge bei DÄNA+Na₂HPO₄. H.E.-Färbung. Vergrößerung 1 : 150

In der Lunge traten in je einem Fall eine Bronchitis, Pneumonie und Atelektasen auf.

Diagnose: In der Leber in den meisten Fällen Haemangioendotheliome, vereinzelt Leberzellcarcinome, keine Leberzirrhose.

In mehr als der Hälfte der Fälle verhornendes Plattenepithelcarcinom des Vormagens.

Keine malignen Tumoren an der Lunge oder anderen Organen.

9.) Chronische Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA) + Na_2HPO_4

Die Tiere dieser Gruppe unterschieden sich weder im allgemeinen Verhalten, noch im Gewichtsverlauf wesentlich von den nur mit DÄNA behandelten Tieren. Das Gewicht stieg bis zur 8. Versuchswoche nur um 10 g von 23,1 g auf 33,0 g, um von da an stetig abzufallen (Abb. 1, Tab. 1).

Die durchschnittliche tägliche Trinkmenge und damit die aufgenommene DÄNA-Dosis entsprach mit 7,2 mg/kg Körpergewicht (Na_2HPO_4 : 225 mg/kg) der der reinen DÄNA-Tiere (Abb. 10 und Tab. 2).

Vier Tiere starben ohne erkennbare Ursache in der Mitte des Versuchs, die tumorbedingten Todesfälle begannen plötzlich in der 20. Versuchswoche. In der 30. Woche war kein Tier mehr am Leben (Abb. 9, 10). Die mittlere Versuchszeit bis zum Tode und damit indirekt die Einwirkungszeit der Substanzen bis zum Auftreten von Tumoren betrug 168 Tage ($\bar{x}_m = \pm 3,8$), die entsprechende Gesamtdosis DÄNA 1 219 mg/kg ($\bar{x}_m = \pm 24,6$). Beide Werte sind nur unwesentlich geringer als bei der reinen DÄNA-Gruppe (Abb. 8).

Die inneren Organe zeigten makroskopisch keine Unterschiede gegenüber denen der DÄNA-Tiere. Das Lebergewicht betrug absolut 2 432 mg und relativ 102,0 mg/g (Abb. 19 und Tab. 3).

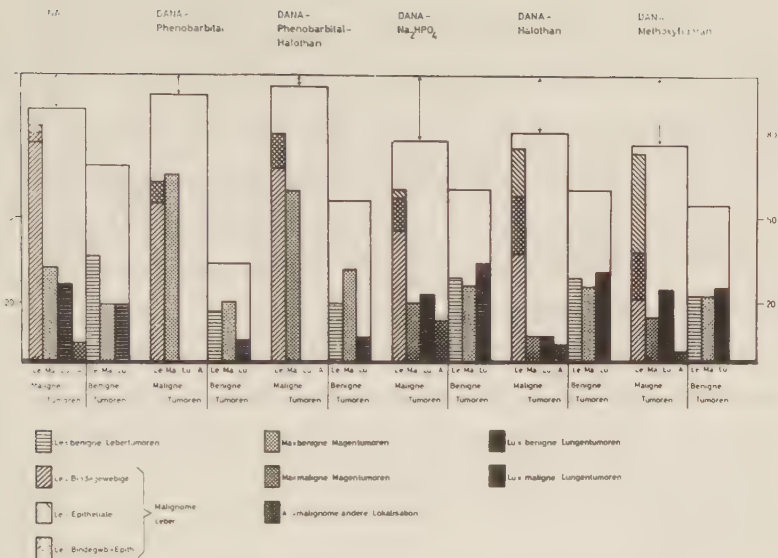


Abbildung 12
Tumorfrequenz und Tumerverteilung

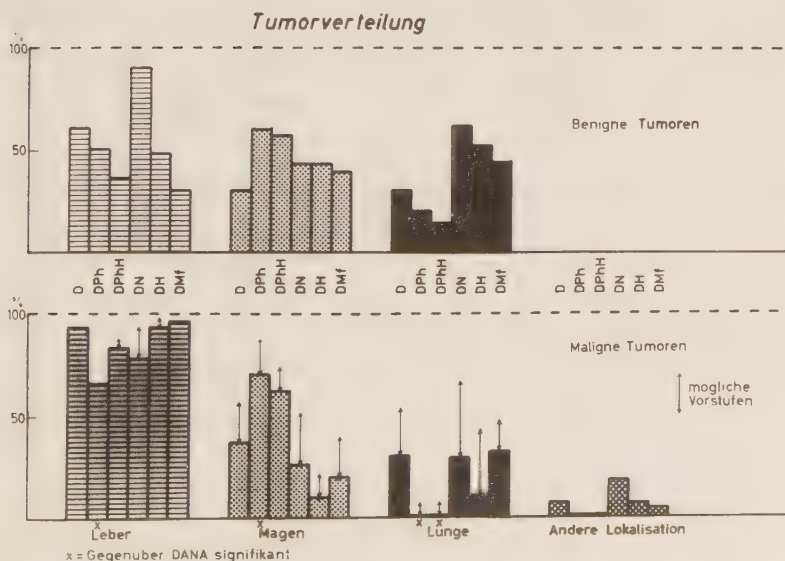


Abbildung 13

Die Gesamttumorausbeute war 88,6 %, die der malignen Tumoren 77,1 %.

Histologie:

Maligne Tumoren (Abb. 12, 13 und Tab. 9 und 6):

Leber: Insgesamt 21 maligne Lebertumoren, davon 20 Haemangioendotheliome, 1 Leberzellcarcinom und 4 Fälle mit beiden Tumorformen in einem Organ.

Magen: 7 Tiere mit verhornendem Plattenepithelcarcinom des Vormagens.

Lunge: 8 Verhornende Plattenepithelcarcinome (Abb. 11).

Andere Organe: Öfter als in allen anderen Gruppen traten verhornende Plattenepithelcarcinome der submandibularen Speicheldrüsen (5) auf.

Die Tumorfrequenz war in keinem Organ signifikant von der der DÄNA-Tiere verschieden.

Benigne Tumoren:

Leber: In 7 Fällen Regeneratknoten.

Magen: 8 Papillome

Lunge: Adenome (9) und Cholesteatome (3) (Abb. 11).

Andere histologische Veränderungen:

Die Leber zeigte durchweg eine beginnende oder voll ausgeprägte Cirrhose, teilweise mit Parenchymnekrosen. Alle Tiere wiesen eine Hyperkeratose des Vormagens auf, bei vier Tieren fanden sich Lungenveränderungen in Form von Pneumonie (1), Bronchitiden (2) und Atelektasen (1).

Diagnose: Überwiegend Haemangioendotheliome in den cirrhotisch veränderten Lebern, einige verhornende Plattenepithelcarcinome des Magens, der Lunge und der Speicheldrüsen.

Insgesamt keine wesentlichen Verschiedenheiten gegenüber den nur mit DÄNA behandelten Tieren.

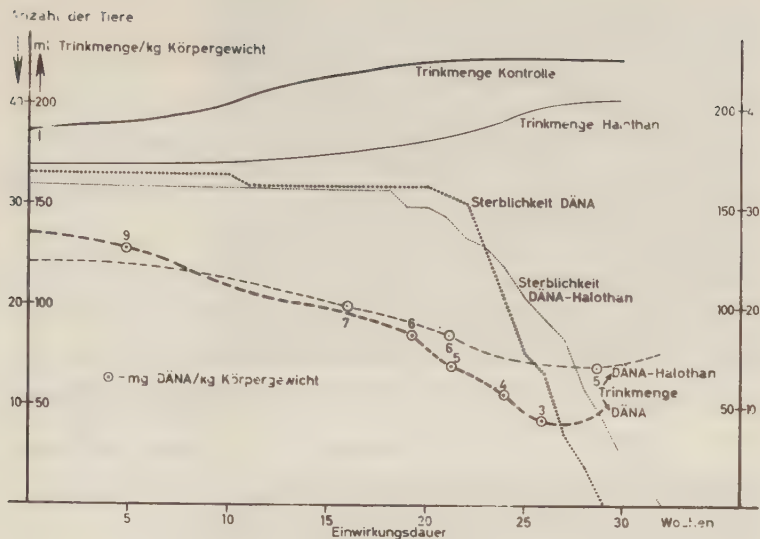


Abbildung 14
Vergleich von Dosisverlauf und Sterblichkeit zwischen DÄNA
und DÄNA+Halothan.

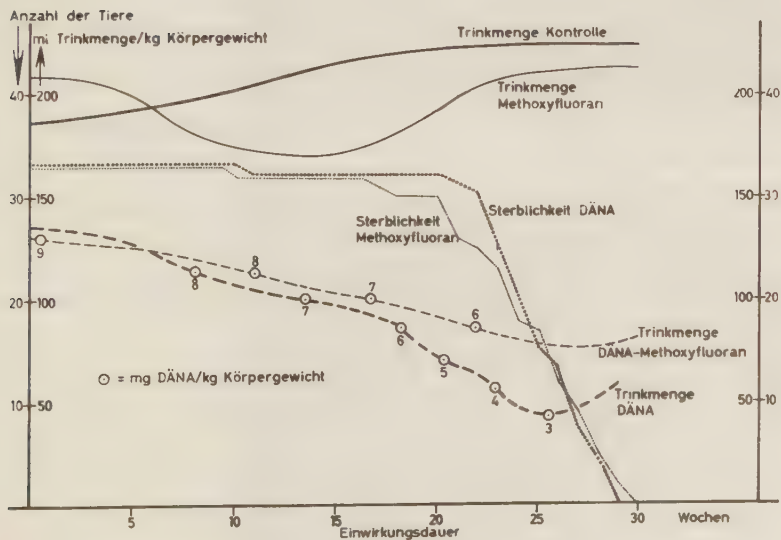


Abbildung 15
Vergleich von Dosisverlauf und Sterblichkeit zwischen DÄNA
und DÄNA+Methoxyfluoran

10.) Chronische Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA) + Halothan.

Die tägliche Narkose wurde zu Beginn des Versuches von den Tieren gut vertragen, mit zunehmender Behandlungsdauer verlängerte sich jedoch die Zeit zwischen Abschaltung des Narkosegases und Erwachen immer mehr. Gegen Versuchsende betrug sie etwa 15 Minuten.

Die Tiere blieben schon zu Beginn - verglichen mit den unbehandelten Kontrollen und den mit DÄNA behandelten Tieren - mit ihrem Gewicht zurück, näherten sich dann aber immer mehr der DÄNA-Gruppe, und das Gewicht verhielt sich ab der 20. Woche genau wie das der DÄNA-Tiere (Abb. 1 und Tab. 1). Auch die Trinkmenge war nur anfangs etwas niedriger als die der DÄNA-Gruppe. Die täglich mit der Trinkflüssigkeit aufgenommene DÄNA-Dosis betrug durchschnittlich 7,1 mg/kg (Abb. 14 und Tab. 2).

Ein Tier starb interkurrent aus unbekannter Ursache. Die tumorbedingten Todesfälle begannen in der 18. Versuchswoche und erstreckten sich bis zur 32. Woche (Abb. 9).

Die durchschnittliche Behandlungszeit bis zum Tod durch maligne Tumoren betrug 184 Tage ($\bar{x}_m = \overset{+}{-} 5,4$), die entsprechende Gesamtdosis DÄNA 1 300mg/kg Körpergewicht ($\bar{x}_m = \overset{+}{-} 32,6$). Diese Werte sind um 3,4 % bzw. 4,9 % höher als die entsprechenden der DÄNA-Gruppe, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Abb. 8).

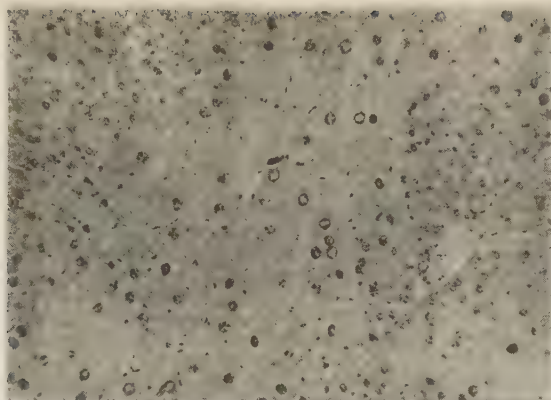
Makroskopisch zeigten die inneren Organe keine Verschiedenheit von denen der DÄNA-Gruppe.

Das absolute Lebergewicht betrug 3 492 mg, das relative 133,8 mg/g (Abb. 19 und Tab. 3).

Die Tumorausbeute betrug für die gesamten Tumoren 98 %, für die malignen Tumoren 82,3 %.

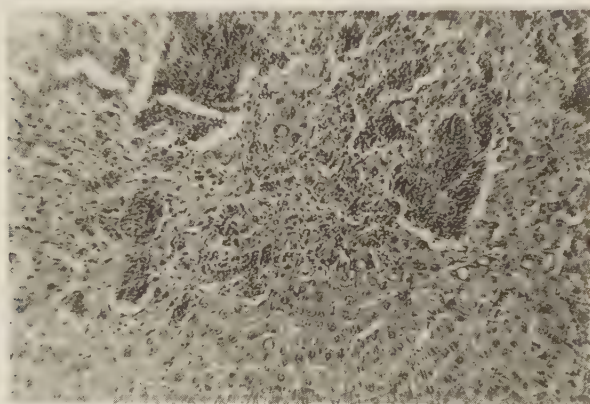
Abbildung 16

a)



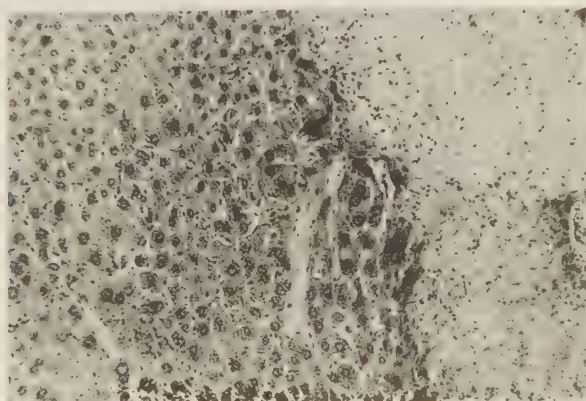
Zentrale Leberzellhypertrophie nach Phenobarbital-Behandlung
H.E. -Färbung. Vergrößerung 1:220

b)



Haemangioendotheliom nach Behandlung mit DÄNA. H.E. -Färbung
Vergrößerung 1:150

c)



Leberzellcarcinom nach Behandlung mit DÄNA + Phenobarbital.
H.E. -Färbung, Vergrößerung 1:220

Histologie:

Maligne Tumoren: (Abb. 12,13, Tab. 10)

Leber: 21 Haemangioendotheliome und 13 Leberzellcarcinome (Abb. 16c), davon waren in 6 Fällen beide Tumorarten vertreten.

Gegenüber der reinen DÄNA-Gruppe hier mehr Leberzellcarcinome (23 % gegenüber 3,5 % bei DÄNA). Der Unterschied ist statistisch gesichert.

Magen: in nur 3 Fällen verhornendes Plattenepithelcarcinom des Vormagens.

Lunge: Verhornende Plattenepithelcarcinome in 3 Fällen.

Andere Organe: Bei je einem Tier ein verhornendes Plattenepithelcarcinom der Orbita und der Submandibularspeicheldrüse.

Benigne Tumoren:

In der Leber fanden sich Hepatome (6) und Regeneratknoten (4) und im Magen Papillome (9). Die Lunge wies Plattenepithelmetaplasien (3) und Adenome (7) auf.

Andere histologische Veränderungen:

Bei allen Tieren fand sich eine beginnende oder voll ausgebildete Lebercirrhose und eine Hyperkeratose des Vormagens. Die Lunge war in 11 Fällen von entzündlichen oder regressiven Veränderungen betroffen, am häufigsten fanden sich Atelektasen (5), aber auch Lungenödem (3), Emphysem (1), Pneumonie (1) und Bronchitis (1).

Diagnose: In durchweg cirrhotisch veränderten Lebern Haemangioendotheliome und relativ viele Leberzellcarcinome. Magen- und Lungencarcinome in nur wenigen Fällen. Starke Lungenveränderungen in Form von Atelektasen und Ödem.

11.) Chronische Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA) + Methoxyfluoran

Die tägliche Narkose wurde von den Tieren zunehmend schlechter vertragen. Betrug zu Beginn des Versuches die Zeit vom Abschalten des Narkosegases bis zum Erwachen der Tiere einige Minuten, so war diese Zeit gegen Versuchsende auf Stunden, bei manchen Tieren auf einen halben Tag, ver-

längert. Die dabei zu beobachtende Atemdepression war oft beträchtlich (alle 3-4 sec ein Atemzug, normal 0,8 sec). Dementsprechend schlecht war der Allgemeinzustand der Tiere. Das Gewicht stieg in den ersten Wochen nur um ca. 2 g, um dann wieder abzufallen. Die Gewichts Differenz war gegenüber allen anderen Gruppen, mit Ausnahme der letzten Versuchswochen, signifikant (Abb. 1 und Tab. 1). Trotzdem war die Trinkmenge nur in den ersten 4 Wochen niedriger als die der mit reinem DÄNA behandelten Tiere; im übrigen Versuchsverlauf war sie etwas höher als die letzterer Gruppe (Abb. 15 und Tab. 2). Die mit der Trinkflüssigkeit aufgenommene durchschnittliche DÄNA-Dosis betrug 7,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

5 Tiere starben interkurrent an toxischen Leberschäden und Pneumonien. Ab der 20. Woche häuften sich die tumorbedingten Todesfälle, in der 30. Woche trat der letzte Spontan Todesfall auf (Abb. 9).

Die mittlere Versuchszeit bis zum Tode betrug wie bei DÄNA 179 Tage ($\bar{x}_m = \pm 3,6$), die entsprechende Gesamtdosis DÄNA war mit 1 348 mg/kg um 9,5 % signifikant ($t = < 0,001$) höher als bei der DÄNA-Gruppe (Abb. 8). Makroskopisch fiel an den inneren Organen die manchmal beträchtlich vergrößerte Leber auf, die in gut der Hälfte der Fälle von derben Tumorknoten durchsetzt war. Auch die Nieren waren auffallend groß. Das absolute Lebergewicht betrug 4 408 mg, das relative 169,8 mg/g (Abb. 19 und Tab. 3).

Histologie:

Maligne Tumoren: (Abb. 12, 13 und Tab. 11 und 6)

Leber: 24 Fälle mit malignen Lebertumoren, die Hälfte (12) reine Leberzellcarcinome (Abb. 16 c) und 7 reine Haemangioendotheliome; beim Rest (5) traten beide Tumorarten zusammen auf.

In dieser Gruppe überwogen die Leberzellcarcinome mit 50 %. Der Unterschied gegenüber der DÄNA-Gruppe ist hoch signifikant.

Magen: Wie auch bei der Behandlung mit reinem DÄNA nur vereinzelt Plattenepithelcarcinome des Vormagens (5).

Lunge: Verhornendes Plattenepithelcarcinom in 8 Fällen, bei einer Maus ein verhornendes Plattenepithelcarcinom in der Orbita, wahrscheinlich vom Epithel der Siebbeinzellen ausgehend.

Benigne Tumoren:

In der Leber Regeneratknoten (5), ein Hepatom und ein Gallengangsadenom.

Im Magen 5 Papillome des Vormagens. 7 Tiere mit Cholesteatomen der Lungen, ein Tier mit Lungenadenom.

Andere histologische Veränderungen:

Alle Tiere hatten eine beginnende oder voll ausgebildete Lebercirrhose, z. T. mit Parenchymnekrosen.

Auch die Hyperkeratose des Vormagens war in allen Fällen ausgebildet.

Fast die Hälfte der Tiere (17) wies Lungenveränderungen auf, und zwar Pneumonien (10), Emphysem (3), Atelektasen (2), Ödem (1) und Bronchitis (1).

Diagnose:

In der Mehrzahl der Fälle Leberzellcarcinome, bei weniger als der Hälfte der Tiere Haemangioendotheliome der Leber.



Abbildung 17
 Leber mit Blutzysten und Tumorknoten, Magen mit Carcinom
 des Vormagens nach Behandlung mit DÄNA.

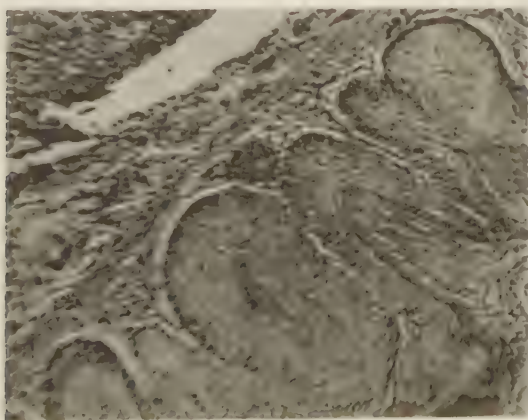


Abbildung 18
 Verhornendes Plattenepithelcarcinom des Vormagens nach
 Behandlung mit DÄNA + Phenobarbital. H. E. -Färbung.
 Vergrößerung 1 : 150

Zumindest beginnende Lebercirrhose in allen Fällen.

In hohem Maße Auftreten von Pneumonien, Atelektasen und Lungenemphysem (Atemdepression durch Methoxyfluoran).

12.) Chronische Behandlung mit Diäthylnitrosamin (DÄNA) hoher Konzentration

Um festzustellen, in welcher Maximaldosis DÄNA von den Mäusen noch aufgenommen wird, wurde den Tieren eine ansteigende DÄNA-Konzentration von zunächst 0,011 % entsprechend 21 mg/kg Körpergewicht, später von 0,014 % entsprechend 28 mg/kg Körpergewicht angeboten. Bei beiden Konzentrationen wurde eine mittlere Tagesdosis von jeweils nur 12 mg/kg Körpergewicht aufgenommen.

Die Tiere starben in der 12. bis 14. Woche (durchschnittliche Versuchszeit 104 Tage) bei einer mittleren Gesamtdosis von 1 255 mg/kg DÄNA.

Histologie:

In allen Fällen diffuse Pseudogallengangswucherungen mit Leberparenchymschäden, am Vormagen Hyperkeratose.

Keine malignen Tumoren.

Diagnose:

Toxischer Leberschaden durch Diäthylnitrosamin.

DÄNA-Intoxikation.

Relatives Lebergewicht nach

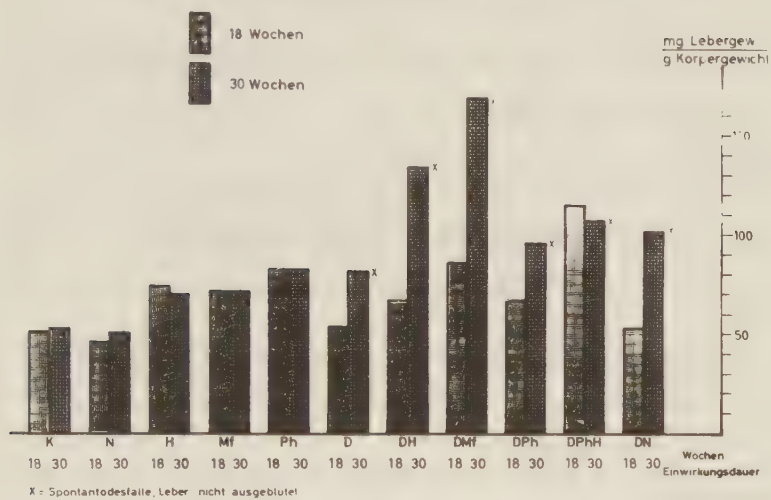


Abbildung 19

B) Zwischenbilanz nach 18 Wochen.

Um den Grad der Präkanzerose festzuhalten, wurden nach 18 Wochen 5 Tiere aus jeder Gruppe getötet und die Organe histologisch ausgewertet (Lebergewicht siehe Tabelle 12 und Abb. 19).

Pathologische histologische Befunde an Leber und Magen ergaben sich bei folgenden Gruppen (Tab. 13):

Phenobarbital:

Leberzell- und Kernpolymorphie, z. T. mit Hyperchromasie.

Besonders im Läppchenzentrum sehr große Zellen. Mässiggradige Hyperkeratose des Vormagens.

Halothan:

Leberzell- und Kernpolymorphie, im Läppchenzentrum sehr große Zellen.

Leichte zentrale Verfettung. In je einem Fall Leberparenchymnekrosen und ein gutartiges Hepatom.

Methoxyfluoran:

In der Leberzell- und Kernpolymorphie mit großen Leberzellen im Läppchenzentrum, starke zentrale Verfettung, Leichte Hyperkeratose des Vormagens.

Diäthylnitrosamin:

Die Leber zeigte Pseudogallengangswucherungen, in 2 Fällen auch Regeneratknoten. Zu diesem Zeitpunkt noch keine voll ausgebildete Cirrhose. Stärkere Hyperkeratose des Vormagens.

Diäthylnitrosamin + Phenobarbital:

In der Leber Zell- und Kernpolymorphie mit großen Leberzellen im Läppchenzentrum. In 3 Fällen kleine, umschriebene Pseudogallengangswucherungen. Im Vormagen mässiggradige bis starke Hyperkeratose.

Diäthylnitrosamin + Phenobarbital + Halothan :

Leberzell- und Kernpolymorphie mit großen Zellen im Läppchenzentrum. Am Vormagen Hyperkeratose.

Diäthylnitrosamin + Na₂HPO₄ :

In der Leber beginnende Cirrhose mit Pseudogallengangswucherungen, Bindegewebsvermehrung und glykogenreichen Zellen. Am Vormagen Ausbildung einer Hyperkeratose. In einem Fall Cholesteatom der Lunge, sonst keine Tumoren.

Diäthylnitrosamin + Halothan:

Auch zu diesem Zeitpunkt schon Ausbildung einer Lebercirrhose mit Regeneratknoten. Ein Haemangioendotheliom. Am Vormagen Hyperkeratose.

Diäthylnitrosamin + Methoxyfluoran:

In allen Lebern beginnende oder ausgebildete Cirrhose, teilweise mit Leberzellverfettung. Am Vormagen Hyperkeratose.

Das Lebergewicht war bei Phenobarbital, Halothan und Methoxyfluoran absolut und relativ stark erhöht. Die Kombination dieser Substanzen mit DÄNA bewirkte eine deutliche Erniedrigung beider Größen mit Ausnahme der Doppelkombination Phenobarbital + Halothan mit DÄNA, wobei sich Gewichte ergaben, die der additiven Wirkung dieser beiden Stoffe bei früheren Untersuchungen entsprachen.

Die einzelnen Gruppenergebnisse der Lebergewichte sind hinsichtlich ihrer Signifikanzbeziehung aus Tabelle 12 ersichtlich. Dazu Abb. 19.

c) Kurzer Überblick über die Versuchsergebnisse:

Diäthylnitrosamin ist ein sicheres Carcinogen und führte auch in unseren Versuchen in fast 100 % der Fälle zu malignen Tumoren. In allen mit DÄNA behandelten Gruppen zeigte sich eine strenge Abhängigkeit des Auftretens der Krebstodesfälle von der aufgenommenen Gesamtdosis an DÄNA. Jedoch bestanden zwischen den einzelnen Versuchsgruppen Unterschiede.

Signifikant verschieden von der Gesamtdosis der reinen DÄNA-Gruppe waren die beiden Phenobarbitalkombinationen DÄNA+Phenobarbital und DÄNA+Phenobarbital+Halothan, außerdem die DÄNA+Methoxyfluoran-Gruppe.

Die Phenobarbital-Tiere benötigten bis zum Krebstode eine um 20 % bzw. 16,7 % höhere Gesamtdosis als die reinen DÄNA-Tiere, die DÄNA-Methoxyfluoran-Gruppe eine um 9,5 % höhere Dosis.

Unterschiedlich war auch die Lokalisation der bösartigen Tumoren: Während es bei den reinen DÄNA-Tieren sehr viel Lebermalignome gab - in der Hauptsache Haemangioendotheliome - traten bei den DÄNA-Phenobarbital-Kombinationen die Lebertumoren zurück. Dagegen war die Quote der Magencarcinome bei DÄNA-Phenobarbital signifikant höher als bei der reinen DÄNA-Gruppe. Malignome außerhalb von Leber und Magen traten bei den beiden DÄNA-Phenobarbital-Gruppen nicht auf. Auch dieser Unterschied gegenüber der DÄNA-Gruppe ist statistisch gesichert.

Bei den Kombinationen von DÄNA mit den beiden halogenierten Kohlenwasserstoffen Halothan und Methoxyfluoran traten in einem hohen Prozentsatz Leberzellcarcinome auf. (Bei der reinen DÄNA-Gruppe: Haemangioendotheliome). Bei der Methoxyfluorankombination stellen diese epithelialen Malignome den größten Anteil der Lebertumoren.

Zu erwähnen ist noch das Fehlen der obligaten Lebercirrhose bei den beiden Phenobarbital-Kombinationen und der hohe Prozentsatz an entzündlichen und regressiven Lungenveränderungen bei den beiden Inhalationsnarkotika Halothan und Methoxyfluoran.

Diskussion

Die Frage, ob Phenobarbital in Verbindung mit Diäthylnitrosamin eine carcinogen wirksame Substanz ist, kann mit Sicherheit verneint werden. Es zeigt sich im Gegenteil eine Verzögerung der durch DÄNA hervorgerufenen Entstehung von bösartigen Tumoren. Sowohl die zur Krebsentstehung nötige Zeit, als auch die entsprechende Gesamtdosis DÄNA ist bei Tieren, die gleichzeitig mit Phenobarbital behandelt werden, erhöht. In Anbetracht der Tatsache, daß die mit DÄNA behandelten Tiere in einem sehr engen Gesamtdosisbereich sterben, hat die 20%ige Erhöhung der Gesamtdosis in Verbindung mit Phenobarbital Aussagewert, zumal die Differenz statistisch hoch signifikant ist. Über die enge Dosis-Wirkungsbeziehung berichteten schon andere Untersucher (Druckrey, Schmähel, Thomas).

Phenobarbital zeichnet sich durch 2 Wirkungen auf die Leber aus:

1. führt es zu einer Lebervergrößerung, hauptsächlich durch eine echte Hypertrophie der läppchenzentralen Leberzellen,
2. führt es zu einer Vermehrung der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leberzelle.

Es erhebt sich die Frage, welche dieser beiden Tatsachen für die Beeinflussung der DÄNA-Wirkung verantwortlich ist. Dazu folgende Befunde: Auch Halothan und Methoxyfluoran bewirken eine Hypertrophie der zentralen Leberzellen, ohne jedoch zu einer mikrosomalen Enzymvermehrung zu führen. Sie verhindern jedoch nicht die durch DÄNA bedingte Malignomentstehung.

Zwar führt Methoxyfluoran auch zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit. Dies wird jedoch unten noch erläutert.

Die Leberzellhypertrophie kann also nicht der Grund der verzögerten DÄNA-Wirkung sein; es muß die vermehrte Enzymaktivität eine Rolle spielen, vermutlich durch einen schnelleren Abbau des DÄNA in der Leber.

Folgende Tatsachen unterstützen diese Annahme:

1. Die mit DÄNA + Phenobarbital behandelten Tiere verhalten sich bezüglich der Organbefunde genauso wie Tiere, die mit einer niedrigeren DÄNA-Konzentration behandelt werden, d. h., es fehlt bei ihnen die Lebercirrhose (die eine Konzentrationswirkung des DÄNA sein soll), es treten in gehäuftem Maße Magencarcinome auf und die Induktionszeit bzw. die Gesamtdosis ist erhöht. Wirkungen niedriger DÄNA-Konzentrationen sind in der Literatur bei Druckrey, Schildbach und Thomas und bei Schmähel beschrieben.
 2. Außerhalb der Leber und des Magens treten bei der Kombination mit Phenobarbital keine malignen Tumoren auf, wobei sich als bevorzugte Tumorklassifikation der Magen ergibt. Außerdem sinkt die Tumorfrequenz in den Organen, die erst nach der Leberpassage vom Carcinogen erreicht werden. Da erst die Abbauprodukte des metabolisierten DÄNA carcinogen wirksam sein sollen (Druckrey, Schildbach und Preussmann), bedarf die Frage, in welcher Weise DÄNA in Phenobarbitallebern vermehrt entgiftet und nicht etwa gegiftet wird, noch weiterer Untersuchungen.
- Ob die bei den beiden DÄNA+Phenobarbital-Gruppen vermehrt auftretenden Magencarcinome auf einer organotropen oder lokalen (etwa durch den alkalischen pH von 8,4) oder auf der die Induktionszeit verlängernden Wirkung von Phenobarbital beruht, kann nicht sicher entschieden werden.
- Bei den mit Diäthylnitrosamin und Phosphatpuffer (pH wie bei Phenobarbital 8,4) behandelten Tieren war die Quote der Magencarcinome - im Gegensatz zu den Phenobarbitalkombinationen - nicht erhöht. Auch traten bei den nur mit Puffer behandelten Mäusen - im Gegensatz zu Phenobarbital - keine, oder nur geringe Hyperkeratosen des Vormagens auf. So muß die Hyperkeratosenbildung eine spezifische Phenobarbitalwirkung sein,

oder mit einer anderen Haftfähigkeit gegenüber dem Phosphatpuffer zusammenhängen.

Die Magencarcinomentstehung bleibt danach weiterhin unklar. Bei den beiden halogenierten Kohlenwasserstoffen Halothan und Methoxyfluoran fällt das Überwiegen der Leberzellcarcinome auf, die in den anderen Behandlungsgруппen nur vereinzelt gefunden werden. Auch andere Untersucher (Thomas, Schmäh) fanden bei Mäusen in der Leber fast ausschließlich Haemangioendotheliome. Dadurch, daß in den Lebern dieser Tiere solide Carcinomknoten vorkommen, ist die Zeit vom Auftreten des Krebses bis zum Tode gegenüber Tieren anderer Gruppen, deren Tod durch eine platzende Blutcyste bedingt ist, (Haemangioendotheliome) verlängert. So ist wohl die höhere Gesamtdosis, die vor allem die DÄNA-Methoxyfluoran-Tiere bis zum Tode aufnahmen, auf die solide Tumorart zurückzuführen.

Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes ist eine cocarcinogene Wirkung der beiden Inhalationsnarkotica nicht auszuschließen, zumal sich die leberschädigende Wirkung von Methoxyfluoran und Halothan zuerst im Zentrum des Leberläppchens bemerkbar macht; ebenfalls im Läppchenzentrum beginnen die Leberzellcarcinome (nach Untersuchungen von Büchner und Grundmann an der Ratte).

Es ist zu unterstreichen, daß Methoxyfluoran eine in jeder Beziehung stärkere Wirkung hat als Halothan, sowohl was den leberschädigenden Effekt, als auch die vermehrte Entstehung von Leberzellcarcinomen betrifft. Auch die narkotische und atemdepressive Wirkung ist wesentlich stärker als bei Halothan.

Bei an unserem Institut durchgeführten autoradiographischen Untersuchungen der Leber war sowohl die DNS-Synthese als auch die Mitoserate bei Methoxyfluoran höher als bei Halothan (Eicher, Staudt, noch unveröffentlicht).

IV. Zusammenfassung

Der Einfluß zweier zur Lebervergrößerung führender Fremdstoffgruppen auf die Krebsentstehung durch Diäthylnitrosamin wurde an 450 männlichen Albinomäusen im Langzeitversuch bis maximal 36 Wochen geprüft.

Die Angriffspunkte beider Fremdstoffgruppen sind verschieden:

1. Phenobarbital, als Vertreter der ersten Gruppe, wirkt auf die glatten Membranen des endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle und führt zur Vermehrung mikrosomaler, arzneimittelabbauender Enzyme.
2. Die zweite Gruppe, vertreten durch die beiden Halogenkohlenwasserstoffe Halothan und Methoxyfluoran, wirkt auf die Cristae mitochondriales und führt zur Vermehrung mancher mitochondrialer Enzyme.

Die kombinierte Applikation erfolgte beim Phenobarbital zusammen mit Diäthylnitrosamin im Trinkwasser, bei den beiden Gasnarkotica zusätzlich durch Inhalation.

Als Kontrollgruppen galten unbehandelte Tiere und eine Versuchs-Gruppe, die zum Vergleich mit der alkalischen Phenobarbitallösung sekundären Natrium-Phosphatpuffer (von demselben pH) verabreicht bekam .

Zur Feststellung der Wirksamkeit der Behandlung wurde das Tiermaterial nach folgenden Kriterien geprüft und ausgewertet:

1. Verhaltensweise
2. Körpergewichtsverlauf
3. Aufgenommene Tagestrinkmenge bzw. -substanzdosis
4. Tumorsterblichkeit bei Diäthylnitrosamin und seinen Kombinationen
5. Gesamtdosis- und Zeit - Wirkungsbeziehungen
6. Tumordifferenzierung und -verteilung in den verschiedenen Organen
7. Allgemeine histologische Befunde

Die Verhaltensweise war bei allen Phenobarbital - Gruppen durch große Aggressivität mit Todbissen gekennzeichnet. Bei Methoxyfluoran und seiner Kombination war die zunehmende Unverträglichkeit der Narkose infolge starker Atemdepression bemerkenswert.

Das Körpergewicht war bei allen Diäthylnitrosamin - Gruppen erniedrigt und fiel gegen Versuchsende steil ab. Alle diese Tiere starben meist infolge von Tumoren.

Die durchschnittlich aufgenommene Tagesdosis, mit Abfall gegen Versuchsende, war bei allen Diäthylnitrosamin - Gruppen relativ einheitlich.

Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

Eine verzögerte Entstehung von Tumoren bei allen Kombinationen von Diäthylnitrosamin mit Phenobarbital und die höhere, zum Krebstode benötigte Gesamtdosis Diäthylnitrosamin, bevorzugte Tumorlokalisation am Magen mit erniedrigter Lebertumorquote, sowie Fehlen von extrahepatischen und extragastrischen Tumoren.

Eine beschleunigte Diäthylnitrosamin-Entgiftung wurde als wahrscheinlich angenommen.

Ein Überwiegen der hepatozellulären Carcinome über die malignen Haemangioendotheliome der Leber bei den Halogenkohlenwasserstoffen Halothan und Methoxyfluoran, möglicherweise im Sinne einer Cocarcinogenese.

Eine stärkere Allgemeinwirkung, wie Anfälligkeit der Lungen wegen des erhöhten atemdepressiven Effekts bei Methoxyfluoran gegenüber Halothan.

Die Wirkung des Phosphatpuffers in Kombination mit Diäthylnitrosamin gleicht der alleinigen Diäthylnitrosamin-Wirkung.

Tabelle 1

Verhalten des Körpergewichts während chron. Behandlung mit Fremdstoffen

	g	Ausgangs- gewicht	4 Wo	8 Wo	12 Wo	16 Wo	20 Wo	24 Wo	28 Wo	32 Wo	36 Wo
Kontrolle		20,7 ±0,46	34,4 ±0,40	38,4 ±0,46	40,6 ±0,54	42,0 ±0,47	43,4 ±0,51	43,9 ±0,63	44,1 ±0,79	44,1 ±0,60	44,1 ±0,50
DÄNA		23,4 ±0,51	31,5 ±0,69	33,0 ±0,49	33,2 ±0,86	32,0 ±0,63	29,5 ±0,71	26,0 ±0,9	20,9 ±1,52		
Phenobarbital		23,0 ±0,36	33,8 ±0,41	37,0 ±0,65	39,0 ±0,49	40,1 ±0,59	40,7 ±0,59	40,7 ±0,66	40,1 ±0,57	39,8 ±1,8	37,2 ±1,6
Na ₂ HPO ₄		22,2 ±0,48	35,1 ±0,44	39,0 ±0,5	41,4 ±0,47	42,2 ±0,49	42,6 ±0,54	42,6 ±0,60	42,6 ±0,85	42,6 ±0,16	42,6 ±0,88
Halothan		23,6 ±0,52	33,4 ±0,69	37,3 ±0,52	39,4 ±0,6	40,6 ±0,79	41,1 ±0,65	41,5 ±0,75	41,6 ±0,75	41,3 ±1,0	40,2 ±1,1
Methoxyfluoran		24,2 ±0,48	29,0 ±0,87	31,8 ±0,58	33,5 ±0,47	34,7 ±0,68	35,7 ±0,48	36,4 ±0,43	36,8 ±0,59	36,3 ±2,4	34,6 ±2,7
DÄNA - Phenobarbital		24,0 ±0,38	33,5 ±0,49	35,8 ±0,51	36,5 ±0,49	36,5 ±0,67	36,5 ±0,39	35,0 ±0,71	33,5 ±0,74	30,2 ±0,83	33,8
DÄNA - Phenobarbital- Halothan		23,8 ±0,41	27,2 ±0,72	31,0 ±0,74	32,5 ±0,56	33,1 ±0,57	33,1 ±0,59	32,0 ±0,56	29,4 ±0,79	25,4 ±0,85	20,0 ±1,2
DÄNA - Na ₂ HPO ₄		23,1 ±0,39	31,2 ±0,47	34,6 ±0,58	34,3 ±0,69	33,0 ±0,91	30,7 ±1,05	26,6 ±1,32	23,0 ±0,75		
DÄNA - Halothan		24,6 ±0,53	28,1 ±0,64	30,3 ±0,60	31,2 ±0,71	31,1 ±0,77	29,4 ±0,69	26,6 ±0,84	21,0 ±1,34	24,2 ±2,0	
DÄNA - Methoxyfluoran		25,0 ±0,43	26,3 ±0,46	27,1 ±0,66	27,2 ±0,61	26,7 ±0,61	25,6 ±0,71	24,4 ±0,72	24,7 ±2,17		

Tabelle 2

Tagesdosis und Trinkflüssigkeitsmenge während chron. Behandlung mit Fremdstoffen

	Angebot	4 Wo	8 Wo	12 Wo	16 wo	20 Wo	24 Wo	28 Wo	32 Wo	36 Wo
Kontrolle		190	196	206	218	222	226	226		
DÄNA	14	131 9,2	116 8,1	103 7,2	97 6,8	80 5,6	53 3,7	43 3,0		
Phenobarbital	240	139 167	141 169	142 170	145 174	156 187	172 204	177 212		
Na ₂ HPO ₄	400	195 390	205 410	218 436	215 430	217 434	219 438	211 422		
Halothan		170	171	173	177	184	194	203		
Methoxyfluoran		203	180	171	173	192	210	212		
DÄNA- Phenobarbital	14/240	113 7,3/136	111 7,8/133	101 7,1/121	100 7,0/120	104 7,3/125	110 7,7/132	110 7,7/132	90 6,3/108	50 3,5/60
DÄNA-Phenobar- bital-Halothan	14/240	110 7,7/132	100 7,0/120	91 6,4/108	93 6,5/112	101 7,1/121	100 7,0/120	92 6,4/110	72 5,0/86	
DÄNA- Na ₂ HPO ₄	14/400	138 9,7/276	135 9,4/270	109 7,6/218	80 5,6/160	73 5,1/146	73 5,1/146	85 9,5/170		
DÄNA - Halothan	14	120 8,4	117 8,2	110 7,7	100 7,0	90 6,3	75 5,2	70 4,9	77 5,4	
DÄNA - Methoxyfluoran	14	126 8,8	120 8,4	110 7,7	101 7,1	91 6,4	80 5,6	78 5,5		

Tabelle 3

Körper- und Lebergewicht nach
30-wöchiger Behandlungsdauer

	Signifikanz gegen	p	Körp.- gew. g	G_m	Abs.Leb.- gew. mg	G_m	Rel.Leb.- gew.mg/g	G_m
Kontrolle (K)			41,1	$\pm 1,7$	2152	$\pm 92,3$	52,7	$\pm 3,1$
DÄNA (D)			20,9	$\pm 9,02$	1680	$\pm 144,0$	81,5	$\pm 4,47$
Phenobarbital (Ph)	K	$\emptyset$	43,8	$\pm 0,6$	3596	$\pm 246,0$	82,0 0,001	$\pm 5,17$
Na ₂ HPO ₄ (N)	K	$\emptyset$	43,7	$\pm 2,4$	2264	$\pm 209,0$	50,3 $\emptyset$	$\pm 3,4$
Halothan (H)	K	$\emptyset$	42,7	$\pm 0,99$	3006	$\pm 258,0$	70,3 0,05	$\pm 6,0$
Methoxy- fluoran (Mf)	K	$\emptyset$	35,9	$\pm 1,18$	2558	$\pm 132,0$	71,3 0,01	$\pm 3,58$
DÄNA+ Phenobarbital			27,9	$\pm 2,36$	2666	$\pm 118,0$	95,7	$\pm 4,3$
DÄNA + Phenobarbital + Halothan			26,0	$\pm 3,16$	3312	$\pm 215,0$	113,1	$\pm 8,73$
DÄNA + Na ₂ HPO ₄			23,8	$\pm 4,0$	2432	$\pm 87,9$	102,*	$\pm 10,2$
DÄNA + Halothan			25,5	$\pm 6,8$	3492	$\pm 208,0$	133,8	$\pm 15,4$
DÄNA + Methoxy- fluoran			25,8	$\pm 2,3$	4408	$\pm 90,7$	169,6	$\pm 8,9$

* Spontan-todesfälle, Leber nicht ausgeblutet,
daher keine Signifikanzbestimmung.

Tabelle 4

Entzündliche bzw. degenerative Veränderungen

	Gesamt- dosis	Tage	Leber	Magen	Lunge	
			Tox.Schaden + leicht ++ mäßig +++ schwer	Hyper- kera- tose		
Spontanantodesfälle						
Phenobarbital	20875	125	+	+		
	25025	143	+	+		
	27234	153	+	+		
	29880	166	+	+		
	35100	195	+++	+		
	Getötet und mit H ³ -Thymidin markiert					
	37980	211	+	+		
	37980	211	+	+		
	37980	211	+	+		
	37980	211	+	+		
	37980	211	+	+		
Spontanantodesfälle						
Halothan	160	+++	+			
	192	++	+		Ödem	
	Getötet und mit H ³ -Thymidin markiert					
	211	+	+			
	211	+				
	211	+				
	211	+				
	211	+				
	Spontanantodesfälle					
	Methoxy- fluoran	119	++			Atelektasen
142		+			Pneumonie	
151		+++	+		Pneumonie	
191		++			Ödem	
194		++				
202		+++				
Getötet und mit H ³ -Thymidin markiert						
211		++				
211	+++					
211	++					
211	++					
211	++					
Spontanantodesfälle						
DANA 12 mg/kg	1017	82	+++	+	Adenom	
	1248	104	+++	+		
	1248	104	+++	+	Emphysem, Pneumonie	
	1272	106	+++	+	Bronchitis	
	1320	110	+++	+		
	1428	119	+++	+	Pneumonie	

m a l i g n e Tumoren						D Ä N A -					b e n i g n e Tumoren					Entzündl. bzw. degenrat. Veränderungen		
	Gesamt-Dosis DÄNA	Tage	Leber		Magen	Lunge	Andere Lokalisation	Leber		Magen	Lunge		Leber		Magen	Lunge		
			Cysten, Hämangio- endothe- liome	Leber- zell- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Hepa- tome	Regen- erat- knoten	Papil- lome	Chole- stea- tome	Adenome	Tox. + ++ +++	Schaden leicht mäßig schwer	Hyper- kera- tose			
n=30	1008	178	+			+	Speicheldrüse							+++		Bronchiaktasien		
	1090	173	+										+++					
	1102	175	+		+			+				+	+++					
	1138	158	+										+++					
	1156	141			+								+++					
	1159	162	+			+							+++					
	1159	184	+		+						+		+++					
	1172	186	+							+			+++		Pneumonie			
	1178	187	+					+	+	+			+++					
	1180	200	+										+++					
	1181	164			+								+++					
	1183	194	+			+							+++					
	1209	153	+										+++					
	1210	168	+							+			+++					
	1217	169	+			+			+				+++					
	1217	154	+		+						+		+++					
	1256	159	+		+							+	+++					
	1271	161	+										+++					
	1297	188	+										+++					
	1297	188	+		+	+							+++					
1297	188	+			+	Speicheldrüse						+++						
1320	200	+		+	+							+++						
1320	201	+							+	+		+++						
1320	201	+						+				+++						
1327	168	+									+	+++						
1326	201	+						+			+	+++						
1343	170	+		Adeno-Ca					+		+	+++		Ödem. Bronchitis				
1353	178		+								+	+++						
1402	192	+		+	+				+			+++						
1416	194	+	+	+	+				+			+++						
M	1240	178																
$\bar{G}_m$	$\pm 16,7$	$\pm 2,1$																
	1058	168																
	1140	154								+			+++	+				
	1217	154						+	+				+++	+				
	532	76						+					+++	+	Ödem Pneumonie			

Tabelle 6

Tumorerkrankungen

	Tumoren						benigne Tumoren % der Gesamtanzahl			entzündliche bzw. degenerat. Veränderungen % der Gesamtanzahl		
	Gesamt- Malignome %	maligne Tumoren % der Malignome			And.	Leber	Ma	Lu	Lunge	Leber- cirrhose	Magen- Hyperkerat.	Lunge
		Leber	Ma	Lu								
DANA	88	Gesamt 93 Bgv. 93 Epith. 3,2 Ba. 5,5	37	30	7	8 32	21		12 8	60	100	14
DANA- Phenobarbital	93	67 88 0 12	70	0	0	17 0	21		0 7	3	100	10
DANA- Phenobarbital- Halothan	96	83 85 0 15	62	0	0	20 0	32		0 8	0	100	16
DANA- Na ₂ HPO ₄	77	78 76 5 19	26	30	18	0 29	26		9 29	24	100	11
DANA- Halothan	80	93 50 23 27	11	11	7	17 11	26		11 20	23	100	34
DANA- Methoxyfluoran	76	96 29 50 21	20	32	4	6 15	21		21 3	30	100	51

DÄNA - Phenobarbital

n = 27

D A N A - Phenobarbital - Halothan

m a l i g n e Tumoren

b e n i g n e Tumoren

Entzündl. bzw. degenrat. Veränderungen

	Gesamt-Dosis DANA	Tage	Leber		Magen	Lunge	Andere Lokalisation		Leber		Magen	Lunge		Leber		Magen	Lunge
			Cysten, Hämangio-endotheliome	Leber-zell-carcinome	Platten-epithel-carcinome	Platten-epithel-carcinome	Platten-epithel-carcinome		Hepa-tome	Regen-erat-knoten	Papil-lome	Chole-stea-tome	Adenome	Tox. Schaden + leicht ++ mäßig +++ schwer		Hyper-kera-tose	
n=24	1097	159	+											+++		+	
	1118	159			+						+			+		+	
	1132	164	+											+		+	Bronchitis
	1292	180	+	+	+						+			+++		+	
	1320	197	+								+			+		+	
	1338	206			+						+			+++		+	Pneumonie
	1414	211	+											+		+	
	1433	199	+								+			+		+	
	1440	215	+		+						+			+++		+	Atelektasen
	1440	215	+	+									+	+		+	
	1461	218	+		+				+					+		+	
	1467	219	+		+									+++		+	
	1467	219	+											+++		+	
	1467	219			+									+		+	
	1481	221	+								+		+	+		+	
	1541	230			+				+				+	+++		+	
	1541	230	+		+				+					++		+	
	1554	232	+		+				+					+++		+	
	1568	234	+		+									+		+	
	1574	235	+		+									+		+	
	1581	236	+		+				+					+++		+	
	1690	235	+											+++		+	
	1608	240	+	+	+									+++		+	
	1648	246	+		+						+			+++		+	
M	1447	212															
$\bar{G}_m$	$\pm 32,4$	$\pm 4,9$															
t	5,6	5,84															
P	0,001	0,001															
	871	130												+		+	

maligne Tumoren

D Ä N A

- Na₂HPO₄

benigne Tumoren

Entzündl. bzw. degenrat. Veränderungen

			Tumor- und Regenerat. Veränderungen														
	Gesamt- Dosis DANA	Tage	Leber		Magen	Lunge	Andere Lokalisation	Leber		Magen	Lunge		Leber	Magen	Lunge		
			Cysten- Hamangio- endothe- liome	Leber- zell- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Hepa- tome	Regen- erat- knoten	Papil- lome	Chole- stea- tome	Adenome	Tox. ++ leicht +++ mäßig schwer	Schaden	Hyper- kera- tose		
n = 27	1022	140					Speicheldrüse						+++	+			
	1022	140					Speicheldrüse		+		+	+++	+				
	1047	141			+	+		+				+++	+	Atelektasen			
	1065	142	+									+++	+				
	1072	151					Speicheldrüse				+	+++	+				
	1093	154	+									+++	+				
	1115	157	+									+++	+				
	1143	161	+					+			+	+++	+	Bronchitis			
	1150	162	+					+	+		+	+++	+				
	1157	163	+	+								+++	+				
	1183	174	+									+++	+				
	1183	140				+				+	+	+++	+				
	1186	167	+			+		+	+			+++	+				
	1197	176	+	+								+++	+				
	1228	173	+						+			+++	+				
	1240	157	+		+					+		+	+++	+	Pneumonie		
	1244	183	+		+	+			+		+	+++	+				
	1280	194	+	+	+	+	Speicheldrüse					+++	+				
	1288	163	+		+							+++	+				
	1296	164				+						+++	+				
	1326	195	+					+				+++	+				
	1335	169		+								+++	+				
	1346	198	+				Speicheldrüse			+	+	+++	+				
	1373	208	+	*Adeno-Ca	+							+++	+				
	1401	182	+			+			+		+	+++	+				
	1455	189	+					+	+		+	+++	+				
	1458	197	+		+				+			+++	+				
M	1219	168									+	+++	+				
G _m	±24,6	±3,8															
t																	
p	ø	ø															
	615	82															
	810	108						+									
	1086	153						+				+++	+				
	1134	140							+			+++	+				
	720	97						+				+++	+				
	780	104										+++	+				
1156	163										+++	+					
1296	164										+++	+					

D Ä N A - Halothan

m a l i g n e Tumoren

b e n i g n e Tumoren

Entzündl. bzw. degenrat. Veränderungen

	Gesamt- Lebens- DANA	Tage	Leber		Magen	Lunge	Andere Lokalisation	Leber		Magen	Lunge		Leber	Magen	Lunge
			Cysten, Hämangio- endothe- liome	Leber- Zell- carci- nome				Hepa- tome	Regen- erat- knoten		Chole- stea- tome	Aaenome			
n=28	932	126	+				Orbita		+		+		+++	+	Atelektasen
	940	127										+++	+		
	997	133										+++	+		
	1058	143	+									+++	+		
	1219	167	+	+								+++	+	Emphysen	
	1161	159	+			+	Speicheldrüse					+++	+		
	1195	166	+									+++	+		
	1226	168		+	+					+	+++	+			
	1254	169	+	+							+	+++	+		
	1254	169		+							+	+++	+		
	1242	175	+								+	+++	+		
	1263	183	+	+								+++	+		
	1304	189		+						+	+++	+			
	1311	190	+	+								+++	+	Alekt.Pneumonie	
	1311	190	+					+				+++	+		
	1326	195		+								+++	+		
	1367	201	+	+						+		+++	+		
	1384	195	+		+			+		+		+++	+	Pneumonie Atelektasen Atelektasen	
	1392	196		+								+++	+		
	1407	201		+								+++	+		
	1428	204	+					+				+++	+	Oedem	
	1448	213	+	+								+++	+		
	1456	208	+					+				+++	+		
	1463	209	+							+	+	+++	+	Oedem Bronchitis	
	1468	216	+	+	+						+	+++	+		
	1526	218	+								+	+++	+		
	1554	222	+			+				+		+++	+	Oedem	
	1561	223	+								+	+++	+		
M	1300	184													
G _m	±32,6	±5,4													
t															
p	Ø	Ø													
	1132	153						+				+	+++	+	Atelektasen
	1117	194								+		+++	+		
	1277	175						+	+	+		+++	+		
	1252	167							+	+		+++	+		
	1421	203							+	+		+++	+		
	1428	204								+	+	+++	+		
	517	69										+++	+		

m a l i g n e Tumoren

benigne Tumoren

Entzündl. bzw. degenrat. Veränderungen

	Gesamt-Dosis DANA	Tage	Leber		Magen	Lunge	Andere Lokalisation		Leber		Magen	Lunge	Leber		Magen	Lunge
			Cysten, Hämangio- endothe- liome	Leber- zell- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Platten- epithel- carci- nome	Hepa- tome	Regen- erat- knoten	Papil- lome	Chole- stea- tome	Adenome	Tox. ++ +++	Schaden leicht mäßig schwer	Hyper- kera- tose	
n = 25	1153	146	+	+		+	Orbita	+					+++	+		Emphysem
	1156	141	+										+++	+		
	1184	160	Sarkom										+++	+		
	1224	155		+	+	+							+++	+		
	1240	161	+			+				+			++	+		
	1286	167	+			+					+		+++	+		
	1304	161		+					+				+++	+		Pneumonie
	1303	181		+									+++	+		
	1335	178	+			+						+	+++	+		Pneumonie
	1336	165		+									+++	+		Pneumonie
	1340	174				+							+++	+		Pneumonie
	1365	195	+							+		+	+++	+		Pneumonie
	1386	198		+						+			+++	+		Pneumonie
	1387	185		+		+							+++	+		Bronchitits
	1387	204		+	+								+++	+		Bronchitits
	1388	178		+		+							+++	+		Oedem
	1414	208		+	+							+	+++	+		Pneumonie
	1420	182	+	+		+				+			+++	+		Pneumonie
	1420	182		+						+			+++	+		Pneumonie
	1426	198		+					+		+		+++	+		Emphysem
	1435	184	+		+				+				+++	+		Pneumonie, Atelekt.
	1445	194	+	+					+				+++	+		
	1447	193	+	+	+				+				+++	+		Bronchitis
	1447	201	+	+									+++	+		
	1459	187	+	+							+		+++	+		Emphysem, Atelekt.
M	1348	179														
G _m	±19,0	±3,6														
t	4,15															
p	<0,001	Ø														
	1156	141						+					+++	+		Pneumonie, Bronchit.
	1240	161							+	+			+++	+		Pneumonie
	1365	195								+			+++	+		
	457	61											+++			
	472	63											+			Pneumonie
	840	112											+++	+		Pneumonie
	937	125											+++	+		
	1153	146											+++	+		

Tabelle 12

Körper- und Lebergewicht nach
18wöchiger Behandlungsdauer

	Signifikanz gegen	p <	Körp.- gew. g	$\bar{G}_m$	Abs.Leb.- gew. mg	$\bar{G}_m$	Rel.Leb.- gew.mg/g	$\bar{G}_m$
Kontrolle (K)			41,4	$\pm 1,5$	2095	$\pm 74,8$	50,9	$\pm 0,95$
DANA (D)			30,9	$\pm 1,17$	1680	$\pm 153,3$	53,9	$\pm 3,2$
	K	0,001					$\emptyset$	
Phenobarbital (Ph)			40,0	$\pm 0,86$	3265	$\pm 268,6$	81,8	$\pm 6,95$
	K	$\emptyset$					0,01	
Na ₂ HPO ₄ (N)			40,6	$\pm 0,89$	1882	$\pm 163,2$	46,3	$\pm 3,72$
	K	$\emptyset$					$\emptyset$	
Halothan (H)			39,1	$\pm 0,58$	2887	$\pm 35,5$	73,8	$\pm 1,3$
	K	$\emptyset$					0,001	
Methoxy- Fluoran (Mf)			29,5	$\pm 0,53$	2128	$\pm 143,9$	70,9	$\pm 3,4$
	K	0,001					0,001	
DANA + Phenobarbital			35,2	$\pm 1,2$	2402	$\pm 276,9$	68,1	$\pm 7,83$
	K	0,01					$\emptyset$	
	D	0,05					$\emptyset$	
	Ph						$\emptyset$	
DANA + Phenobarbital + Halothan			29,0	$\pm 0,84$	3328	$\pm 162,8$	114,8	$\pm 5,15$
	K	0,001					0,001	
	D	$\emptyset$					0,001	
	Ph	0,001					0,01	
	H	0,001					0,001	
DANA + Na ₂ HPO ₄			25,4	$\pm 2,39$	1280	$\pm 232,4$	54,5	$\pm 14,9$
	K	0,001					$\emptyset$	
	D	$\emptyset$					$\emptyset$	
	N	0,001					$\emptyset$	
DANA + Halothan			25,6	$\pm 1,97$	1720	$\pm 172,9$	67,0	$\pm 2,65$
	K	0,001					0,001	
	D	$\emptyset$					0,02	
	H	0,001					$\emptyset$	
DANA + Methoxy- Fluoran			23,5	$\pm 1,39$	2042	$\pm 270,6$	85,7	$\pm 8,03$
	K	0,001					0,01	
	D	0,001					0,01	
	Mf	0,01					$\emptyset$	

Versuchs- gruppe:	Leber	Magen	Lunge
	Tox.Schaden (+) Leber- vergrößerung + leicht ++ mäßig +++ schwer	Hyper- keratose	
Kontrolle	Ø	Ø	Ø
DANA	+++ +++ +++ +++ +++	+ + + Papillom +	
Phenobarbital	(+) (+) (+) (+)	+ + + + +	
Na ₂ HPO ₄			
Halothan	+++ + Hepatom + (+) (+)	+ +	Ödem
Methoxy- fluoran	++ ++ +	+ + + +	
DANA- Phenobarbital	+++ + +++ + +++	+ + + + +	
DANA- Phenobarbital- Halothan	+ + + + +++	+ + + + +	
DANA- Na ₂ HPO ₄	+++ +++ +++ +++ +++	+ + + + +	Cholesteatom Cholesteatom Cholesteatom
DANA- Halothan	+++ +++ +++ +++ Hämangio- endothelion	+ + + + +	
DANA- Methoxy- fluoran	+++ +++ +++ +++ +++	+ + + + +	

Tabelle 13

Histologische Befunde
nach 18 Wochen
Behandlung

Literatur

- 1) Bosch, G.
Die Beeinflussung der Pyridin-Nucleotid-Synthese der Leber durch die Metabolisierung von Fremdstoffen.
Med. Diss. Marburg 1966
- 2) Büchner F., E. Grundmann und W. Oehlert
Die experimentelle Kanzerisierung der Parenchymzelle.
Dt. med. W'schr. 39, 1845 (1961)
- 3) Conney A.H., E.C. Miller und J.A. Miller
Substrate-induced Synthesis and other Properties of Benzpyrene Hydroxylase in Rat Liver.
J. Biol. Chem. 228, 753 (1957)
- 4) Conney A.H., J.R. Gillette, J.K. Inskoe, E.R. Trams und H.S. Posner
Induced Synthesis of Liver microsomal Enzymes which metabolize foreign Compounds.
Science 130, 1478 (1959)
- 5) Conney A.H., C. Davidson, R. Castel und J.J. Burns
Adaptive Increases in drug-metabolizing enzymes induced by Phenobarbital and other drugs.
J. Pharmacol. exp. Ther. 130, 1 (1960)
- 6) Conney A.H. und A.G. Giman
Puromycin Inhibition of Enzyme Induction by 3-Methylcholanthrene and Phenobarbital.
J. Biol. Chem. 238, 3682 (1963)
- 7) Druckrey H., R. Preussmann, D. Schmähl und M. Müller
Erzeugung von Magenkrebs durch Nitrosamide bei Ratten.
Naturwiss. 48, 165 (1961)
- 8) Druckrey H. und D. Steinhoff
Druckrey H. und D. Steinhoff
Erzeugung von Leberkrebs am Meerschweinchen.
Naturwiss. 49, 497 (1962)
- 9) Druckrey H., A. Schildbach, D. Schmähl und R. Preussmann
Quantitative Analyse der carcinogenen Wirkung von Diäthylnitrosamin.
Arzneimittelforschg. 13, 841 (1963)
- 10) Druckrey H.; D. Schmähl und W. Dischler
Dosiswirkungsbeziehungen bei der Erzeugung von Krebs durch 4-Dimethylaminostilben bei Ratten.
Z. Krebsforschung 65, 272 (1963)

- 11) van Dyke, R.A. und M.B. Chenoweth
Biotransformation of Methoxyfluorane and
Halothane in Liver slices.
Federat. Proceed. 23, 179 (1964)
- 12) Fouts, J.R. und C.A. Rogers
Morphological Changes in the Liver, accompanying
Stimulation of microsomal drug Metabolizing
Enzyme Activity by Phenobarbital, Chlordane,
Benzpyrene or Methylcholanthrene in Rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 147, 112 (1965)
13. Grundmann E. und H. Sieburg
Die Histogenese und Cytogenese des Lebercarcinoms
der Ratte durch Diäthylnitrosamin im lichtmikrosko-
pischen Bild.
Beitr. path. Anat. 126, 57 (1962)
- 14) Hoops A.
Zur Frage der Leberbelastung durch Pharmaka.
Med. Diss. Marburg 1963
- 15) Küllmer R.
Makroskopische und mikroskopische Veränderungen
an der Leber nach chronischer Einwirkung von
Fremdstoffen.
Med. Diss. Marburg 1966
- 16) Kunz W., G. Schaudé, W. Schmid und M. Siess
Lebervergrößerung durch Fremdstoffe.
Naunyn Schmiedeb. Arch. Pharm. u. exp. Path.
254, 470 (1966)
- 17) Miese H.
Das Verhalten der Leberenzyme während der
pharmacaindizierten Lebervergrößerung.
Med. Diss. Marburg 1966
- 18) Preussmann, R.
Zum oxydativen Abbau von Nitrosaminen mit enzym-
freien Modell-Systemen
Arzneimittelforschung 14, 769 (1964)
- 19) Preis Ch., G. Schaudé und M. Siess
Histometrische Analyse der Lebervergrößerung
nach chronischer Einwirkung von Barbituraten
und Halothan.
Naunyn-Schmiedb. Arch. Pharm. u. exp. Path.
254, 489 (1966)
- 20) Räker, O.
Die Beeinflussung des Leberwachstums bei länger
dauernder Applikation lipoidlöslicher Pharmaka
Med. Diss. Marburg (1966)

- 21) Remmer H. und H.J. Merker

Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Retikulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital.

Klin. W'schr. 41, 276 (1963)

22. Schimasseck H; W. Kunz und H.J. Gallwitz

Differenzierung des Leberstoffwechsels unter Halothan.

Naunyn-Schmiedeb. Arch. exp. Path. u. Pharm. 251, 195 (1965)

23. Schmährl D. und C. Thomas

Die akute Vergiftung der Ratte mit Nitrosomethylurethan nach oraler Applikation.

Arzneimittelforsch. 585, 12. Jahrgang

24. Thomas C.

Zur Morphologie der durch Diäthylnitrosamin erzeugten Leberveränderungen und Tumoren bei der Ratte.

Z. Krebsforsch. 64, 224 (1961)

25. Schmährl D., C. Thomas und K.König

Leberkrebs erzeugende Wirkung von Diäthylnitrosamin nach rektaler Applikation bei Ratten.

Z. Krebsforsch. 65, 529 (1963)

26. Schmährl D., C. Thomas und K. König

Experimentelle Untersuchungen zur "Syncarcinogenese" Versuche zur Krebserzeugung an Ratten bei gleichzeitiger Applikation von Diäthylnitrosamin und 4-Dimethylaminoazobenzol.

Z. Krebsforsch. 65, 342 (1963)

27. Schmährl D., C. Thomas und K. König

Versuche zur Krebserzeugung mit Diäthylnitrosamin bei Mäusen.

Naturwiss. 50, 407 (1963)

28. Thomas C. und D. Schmährl

Zur Morphologie der durch Diäthylnitrosamin erzeugten Lebertumoren bei der Maus und dem Meerschweinchen.

Z. Krebsforsch. 65, 531 (1963)

29. Schmährl D., C. Thomas, W. Sattler und G.F. Scheld

Experimentelle Untersuchungen zur Syncarcinogenese. Versuche zur Krebserzeugung bei Ratten bei gleichzeitiger Gabe von Diäthylnitrosamin und Tetrachlorkohlenstoff bzw. Äthylalkohol; zugleich ein experimenteller Beitrag zur Frage der "Alkoholcirrhose"

Z. Krebsforsch. 66, 526 (1965)

30) Schmähl D. und C. Thomas

Dosiswirkungsbeziehungen bei der Erzeugung von
Hämangioendotheliomen der Leber bei Mäusen durch
Diäthylnitrosamin.

Z. Krebsforschg. 66, 533 (1965)

31. Thal H.

Veränderungen der Leber nach chronischer Einwir-
kung von Fremdstoffen bei der weißen Maus.

Med. Diss. Marburg 1966

Herrn Prof. Dr. W. Schmid danke ich für die
Überlassung des Themas und für die Unter-
stützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. G. Schaudé für
die zahlreichen Anregungen.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1940 wurde ich, Rainer Michel, als Sohn es Studienrates Reinold Michel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Vaupel, in Wuppertal geboren.

Nach vier Volksschuljahren in Melsungen besuchte ich neun Jahre das dortige Gymnasium, wo ich im Frühjahr 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Ich begann das Medizinstudium in Giessen, wo ich im Mai 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Im Sommersemester 1963 studierte ich in Kiel, die folgenden Semester in Marburg. Dort legte ich am 15. Juni 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Oktober 1966 arbeite ich als Medizinalassistent am Pharmakologischen Institut der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. Schmid) an der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren:

- In Giessen: Albers, Ankel, Ballauf, Barth, Bettke,
Blasius, Brendel, v.Denffer, Dodt,
Dörner, Frimmer, Gauer, Grab,
Graumann, Hanle, Heischkel-Artelt,
Heiss, Hofmann, Kemkes, Koch,
Kröhnke, Neumann, Oelert, Richter,
Rollhäuser, Sandritter, Scharmann,
Schmidt, Schorn, Schuchhardt,
Staudinger, Taubert, Thauer, Voegt,
Wassner, Weller, Winter,
- In Kiel: Bernsmeier, Eufinger, Graf, Knothe,
Lehnert,
- In Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer,
Braun-Falco, Buchholz, Dittrich,
Dölle, Exner, Gedigk, Hamm,
Hartmann, Heuser, Hildebrand, Jacob,
Lang, Linneweh, Martini, Neubauer,
Rohen, Saalfeld, Sauer, Schleyer,
Schmid, Schmidt, Schrappe, Schwaiger,
Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub,
Streicher, Würterle.

